



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6 6 1 4 1 3 0

Klasse 124 hb 3 d (124 pa 2 f 4 b 3 c;
30 h 32).

Int. Cl. C 07 d (A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 7 oktober 1966, Datum van ter inzagelegging: 10 april 1967.
15 uur 20 min.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Imperial Chemical Industries Limited, te Londen S.W.1
Groot-Brittannië

Gemachtigde: Octrooibureau Vriesendorp & Gaade (Ir. C. M. R. Davidson c.s.)
Dr. Kuiperstraat 6, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: Groot-Brittannië, 7 oktober 1965, No.42635/65
21 april 1966, No.17496/66
16 juni 1966, No.26862/66
9 september 1966,

Korte aanduiding: "Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten,
alsmede de aldus verkregen producten"

De uitvinding heeft betrekking op farmaceutische preparaten, in het bijzonder op farmaceutische preparaten met thiazoolderivaten erin, die anti-ontsteking, angetische en antipyretische activiteit hebben, en die de concentratie van fibrinogeen en van cholesterol en/of triglycerides in bloed verlagen en die daarom nuttig zijn bij de behandeling of profylaxe van coronaire aderziekte en artherosclerose.

Enkele thiazoolazijnzuurderivaten met een aryl- of aralkylsubstituënt aan de thiazoolring zijn bekende verbindingen, maar het was tot nog toe niet bekend dat verbindingen van dit type de bovengenoemde activiteiten hebben.

Volgens de uitvinding wordt voorzien in farmaceutische preparaten met een of meer thiazoolderivaten erin van de formule I, waarin Y of Z zich op de

2-plaats van de thiazoolkern bevinden, en X waterstof of een alkylrest, en Y een fenyl of aralkylrest voorstellen, die elk eventueel gesubstitueerd kunnen zijn in de arylring met een of twee halogeenatomen, of die gesubstitueerd kunnen zijn met een nitro- of trifluormethylrest op de paraplaats van de arylring, en Z een groep voorstelt van de formule $-CR_1R_2R_3$, waarin R_1 en R_2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of alkylresten voorstellen, en R_3 een rest voorstelt van de formule $-CN$, $-COOR_4$ of $-CONHR_5$, waarin R_4 waterstof of een alkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, aralkyl of arylrest, en R_5 waterstof of een hydroxy, amino, dialkylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkyl of carboxyalkylrest voorstelt, of een zout ervan, en een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager.

Het zal duidelijk zijn, dat in alle thiazoolderivaten, die de actieve ingredienten van de farmaceutische preparaten volgens de uitvinding zijn, en in alle nieuwe thiazoolderivaten, die hierna zullen worden beschreven, er zich op de 2-plaats van de thiazoolkern hetzij de substituent voorgesteld door Y of die voorgesteld door Z bevindt. Wanneer zich op ^{de} 2-plaats Y bevindt, draagt de 4-plaats de substituent X of Z, en de 5-plaats de substituent Z of X. Wanneer anderzijds Z op de 2-plaats zit, draagt de 4-plaats de substituent X of Y, en de 5-plaats Y of X.

Wanneer X een alkylrest voorstelt, kan dit bijvoorbeeld een alkylrest zijn met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methylrest.

Wanneer Y een aralkylrest voorstelt, kan als voorbeeld genoemd worden een fenylalkylrest met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest. De halogeensubstituent of substituenten, die zich eventueel in de groep Y kunnen bevinden, kunnen bijvoorbeeld fluor, chloor of broomatomen zijn.

Wanneer R_1 of R_2 een alkylrest voorstellen, kan als voorbeeld genoemd worden een alkylrest met niet meer dan 4 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl of isopropylrest.

Wanneer R_4 een alkyl- of hydroxyalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld genoemd worden een alkyl- of hydroxyalkylrest met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl, n-butyl of 2-hydroxyethylrest. Wanneer R_4 een dialkylaminoalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld genoemd worden een dialkylaminoalkylrest met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethyl-

aminoethylrest. Wanneer R_4 een aralkyl- of arylrest voorstelt, kan als voorbeeld genoemd worden een fenylalkylrest met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest of de fenylrest.

Wanneer R_5 een dialkylaminoalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan
 5 genoemd worden een dialkylaminoalkylrest met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethylaminoethylrest. Wanneer R_5 een alkoxycarbonylalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd ^{worden} een alkoxycarbonylalkylrest met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methoxycarbonylmethylrest. Wanneer
 10 R_5 een carboxyalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd ^{worden} een carboxyalkylrest met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld de carboxymethylrest.

Als geschikte zouten in het geval, waarin de substituent Z een nitril, ester of amidegroep voorstelt, kunnen genoemd worden farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten, bijvoorbeeld een hydrochloride, hydrobromide, sulfaat
 15 of fosfaat. Wanneer de substituent Z de carboxylrest bevat, zijn geschikte zouten die met alkalimetalen of aardalkalimetalen, bijvoorbeeld natrium- of calciumzouten, of zouten met farmaceutisch aanvaardbare organische basen.

Voorkeursactieve ingredienten te gebruiken in de farmaceutische preparaten volgens de uitvinding zijn 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur, α - $\sqrt{2}$ -(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl/propionzuur, 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur, natrium en calcium α - $\sqrt{4}$ -(4-broomfenyl)thiazool 2-yl/propionaat, methyl α - $\sqrt{4}$ -(4-broomfenyl)thiazool 2-yl/propionaat en methyl α - $\sqrt{4}$ -(4-chloorfenyl)thiazool 2-yl/propionaat, en de eerste van deze verbindingen verdient
 20 in het bijzonder de voorkeur.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kunnen in een vorm zijn geschikt voor orale toediening, bijvoorbeeld tabletten, pillen, capsules, oplossingen of suspensies, of in een vorm geschikt voor parenterale toediening, bijvoorbeeld steriele injecteerbare oplossingen of suspensies, of in een vorm geschikt voor plaatselijke toediening, bijvoorbeeld crèmes, lotions of
 30 zalf. De preparaten bevatten conventionele farmaceutische excipientia, en kunnen vervaardigd worden op gebruikelijke methodes. De verbindingen kunnen ook een of meer bekende middelen bevatten met anti-ontstekings- en/of analgetische activiteit, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, fenylbutazon, chlorochine, codeïne

of paracetamol.

De tabletsamenstellingen bevatten de actieve ingredient gemengd met niet-giftige farmaceutische excipientia, waarvan het bekend is dat zij geschikt zijn voor de vervaardiging van tabletten. Geschikte farmaceutische excipientia zijn bijvoorbeeld inerte verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld calciumcarbonaat, natriumcarbonaat, lactose, calciumfosfaat, of natriumfosfaat, granulerings- en desintegreringsmiddelen, bijvoorbeeld maiszetmeel of alginezuur, bindingsmiddelen bijvoorbeeld zetmeel, gelatine of acacia, en smeringsmiddelen, bijvoorbeeld magnesiumstearaat, stearinezuur of talk. De tabletten kunnen onbekleed zijn of zij kunnen bekleed zijn op bekende methodes, zoals bijvoorbeeld om desintegratie te vertragen of absorptie in het spijsverteringskanaal en daardoor^{te} voorzien in een langdurige werking over een langere periode.

De waterige suspensies volgens de uitvinding bevatten de actieve ingredient gemengd met een of meer niet-giftige farmaceutische excipientia, waarvan het bekend is dat zij geschikt zijn bij de bereiding van waterige suspensies. Geschikte excipientia zijn bijvoorbeeld suspenderingsmiddelen, bijvoorbeeld natriumcarboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, natriumalginaat, polyvinylpyrrolidon, tragacanthgom en acaciagom. Geschikte dispergerings of bevochtigingsmiddelen zijn natuurlijke fosfatiden, bijvoorbeeld lecithine, of condensatieprodukten van ethyleenoxyde met vetzuren, bijvoorbeeld polyoxyethyleenstearaat, of condensatieprodukten van ethyleenoxyde met lange keten alifatische alcoholen, bijvoorbeeld heptadecaethyleenoxycetanol, of condensatieprodukten van ethyleenoxyde met partiele esters afgeleid van vetzuren en een hexitol, bijvoorbeeld polyoxyethyleensorbitolmono-oleaat, of condensatieprodukten van ethyleenoxyde met partiele esters afgeleid van vetzuren en hexitolanhydrides, bijvoorbeeld polyoxyethyleensorbitanmono-oleaat. De waterige suspensies kunnen ook een of meer conserveringsmiddelen bevatten, bijvoorbeeld ethyl- of n-propyl p-hydroxybenzoaat, een of meer kleuringsmiddelen, een of meer aromastoffen en een of meer zoetstoffen, bijvoorbeeld sucrose, saccharine of natriumcyclamaat.

Niet-waterige suspensies kan men recepteren door de actieve ingredient te suspenderen in een plantaardige olie, bijvoorbeeld pinda-olie, olijfolie, sesamolie of kokosolie, of in een minerale olie, bijvoorbeeld vloeibare

paraffine en de suspensies kunnen een verdikkingsmiddel bevatten, bijvoorbeeld bijenwas, harde paraffine of cetylalcohol. Zoetstoffen, bijvoorbeeld glacesuiker, natriumsccharine of natriumcyclamaat, en aromastoffen, bijvoorbeeld caramel, kan men toevoegen om te voorzien in een smakelijk oraal preparaat. Deze preparaten kunnen ook een antioxydant bevatten, bijvoorbeeld propylgalaat of ascorbinezuur.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kunnen ook in de vorm van olie-in-water emulsies zijn. De oliephase kan een plantaardige olie, bijvoorbeeld olijfolie of pindaolie zijn, of een minerale olie, bijvoorbeeld vloeibare paraffine, of mengsels ervan. Geschikte emulgeringsmiddelen zijn natuurlijke gommen, bijvoorbeeld acaciagom of tragacanthgom, natuurlijke fosfatides, bijvoorbeeld sojaboonlecithine en vetzuren, bijvoorbeeld stearinezuur, en esters of partiele esters afgeleid van vetzuren en hexitolanhydrides, bijvoorbeeld sorbitanmono-oleaat, en condensatieprodukten van genoemde partiele esters met ethyleenoxyde, bijvoorbeeld polyoxyethyleensorbitanmono-oleaat. Men kan zalven cepteren door de actieve ingredient te suspenderen in een mengsel van vloeibare paraffine en zachte paraffine.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in thiazoolderivaten van de formule I, waarin Y of Z zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X waterstof of een alkylrest, en Y een fenyl of aralkylrest voorstelt, die een of twee halogeensubstituenten in de arylring dragen, of Y een fenyl of aralkylrest voorstelt, die een nitro- of trifluormethylsubstituent draagt op de paraplaats van de arylring, en Z een groep voorstelt van de formule $-CR_1R_2R_3$, waarin R_1 en R_2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof voorstellen of alkylresten, en R_3 een rest voorstelt van de formule $-CN$, $-COOR_4$ of $-CONHR_5$, waarin R_4 waterstof of een alkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, aralkyl of arylrest voorstelt, en R_5 waterstof of een hydroxy, amino, dialkylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkyl- of carboxyalkylrest voorstelt, en de zouten ervan.

Wanneer X een alkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd worden een alkylrest met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methylrest.

Wanneer Y een aralkylrest voorstelt, kan als voorbeeld genoemd worden een

fenylalkylrest met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest, die gesubstitueerd kan zijn zoals hierboven aangegeven. De halogeensubstituent of substituenten, die aanwezig kunnen zijn in de groep, voorgesteld door Y, kunnen gekozen zijn uit fluor, chloor en broom.

- 5 Wanneer R_1 of R_2 een alkylrest voorstellen, kan als voorbeeld hiervan genoemd worden een alkylrest met niet meer dan 4 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl of isopropylrest,

- Wanneer R_4 een hydroxy of hydroxyalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd worden een alkyl of hydroxyalkylrest met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl, n-butyl of 2-hydroxyethylrest.

- Wanneer R_4 een dialkylaminoalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd worden een dialkylaminoalkylrest met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethylaminoethylrest. Wanneer R_4 een aralkyl- of arylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd worden een fenylalkylrest met niet
15 meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest, of de fenylrest.

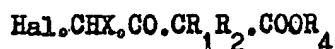
- Wanneer R_5 een dialkylaminoalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd worden een dialkylaminoalkylrest met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethylaminoethylrest. Wanneer R_5 een alkoxycarbonylalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan genoemd worden een alkoxycarbonylalkylrest met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methoxycarbonylmethylrest. Wanneer R_5 een carboxyalkylrest voorstelt, kan als voorbeeld hiervan
20 genoemd worden een carboxyalkylrest met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld de carboxymethylrest.

- Wanneer Z een nitril, ester of amidegroep voorstelt, kunnen als geschikte
25 zouten genoemd worden farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten, bijvoorbeeld een hydrochloride, hydrobromide, sulfaat of fosfaat. Wanneer Z de carboxyrest bevat, zijn geschikte zouten die met alkalimetalen of aardalkalimetalen, bijvoorbeeld natrium- of calciumzouten, of zouten met farmaceutisch aanvaardbare organische basen.

- 30 Voorkeursthiazoolderivaten volgens de uitvinding zijn 2-(4-chloorfenyl)-thiazool 4-ylazijnzuur, α -[2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl]propionzuur, 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur, natrium en calcium α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionaat, methyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]-

propionaat en methyl α -[4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-yl]propionaat, en de eerste van deze verbindingen verdient in het bijzonder de voorkeur.

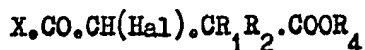
Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule II, waarin X, Y, R₁, R₂ en R₄ de boven aangegeven betekenissen hebben, met dienverstande dat R₄ geen waterstof kan zijn, en de zouten ervan, waarbij men een verbinding van de formule Y.CS.NH₂, waarin Y bovengenoemde betekenis heeft, laat reageren met een verbinding van de formule



10 waarin X, R₁, R₂ en R₄ de boven aangegeven betekenissen hebben, maar R₄ geen waterstof kan zijn, en Hal een halogeenatoom voorstelt.

Als geschikte waarde voor Hal kunnen bijvoorbeeld genoemd worden chloor, broom of jodium. De reactie kan worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, en kan versneld worden of voltooid door
15 toepassing van warmte.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule III, waarin X, Y, R₁, R₂ en R₄ de boven aangegeven betekenissen hebben, maar waarbij R₄ geen waterstof kan zijn, en de zouten ervan, door een verbinding van de formule
20 Y.CS.NH₂, waarin Y de boven aangegeven betekenis heeft, te laten reageren met een verbinding van de formule



waarin X, Hal, R₁, R₂ en R₄ de boven aangegeven betekenissen hebben, maar R₄ geen waterstof kan zijn.

25 De reactie kan worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, en kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule IV, waarin X, Y en Z de
30 boven aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan, door een verbinding van de formule Z.CS.NH₂, waarin Z de bovengenoemde betekenis heeft, te laten reageren met een verbinding van de formule Hal.CHX.CO.Y, waarin X, Y en Hal de boven aangegeven betekenissen hebben.

De reactie kan worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, en kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze
 5 ter bereiding van thiazolderivaten van de formule V, waarin X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben, en R_3 de cyaan- of carbamylrest voorstelt, of een alkoxy-carbonyl-, aralkoxy-carbonyl- of aryloxy-carbonylrest, en de zouten ervan, door een verbinding van de formule $R_1R_2R_3C.N$, waarin R_1 , R_2 en R_3 de boven aangegeven betekenissen hebben, te laten reageren met een
 10 verbinding van de formule $HS.CHX.CO.Y.$, waarin X en Y de boven aangegeven betekenissen hebben.

Men voert de reactie bij voorkeur uit in aanwezigheid van een base, bijvoorbeeld diethylamine. Zij kan geschikt worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze
 15 ter bereiding van thiazolderivaten van de formule VI, waarin Y of de $-CR_1R_2.COOH$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben. en de zouten ervan, door hydrolyse van een thiazolderivaat van de formule VII, waarin Y of de
 20 $-CR_1R_2.COOR_6$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben en R_6 een alkyl, aralkyl of arylrest voorstelt.

Het symbool R_6 kan bijvoorbeeld een alkylrest met niet meer dan 5 koolstofatomen voorstellen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl of n-butylester, of een
 25 fenylalkylrest met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest, of de fenylrest. Als geschikt hydrolyse middel kan bijvoorbeeld genoemd worden een base, bijvoorbeeld een alkalihydroxyde, bijvoorbeeld kaliumhydroxyde. De hydrolyse kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel, bijvoorbeeld water of ethanol, en kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze
 30 ter bereiding van thiazolderivaten van de formule VIII, waarin Y of de $-CR_1R_2.CONH_2$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan,

door hydrolyse van een thiazoolderivaat van de formule IX, waarin Y of de $-CR_1R_2$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de bovenaangegeven betekenissen hebben.

5 Als een geschikt hydrolysemiddel kan bijvoorbeeld genoemd worden een zuur, bijvoorbeeld een anorganisch zuur, zoals zwavelzuur. De hydrolyse kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule VI, waarin Y of de $-CR_1R_2.COOH$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan, door 10 hydrolyse van een thiazoolderivaat van de formule X, waarin X of de $-CR_1R_2.R_7$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben en R_7 de cyaan (CN) of carbamoyl ($CONH_2$) rest voorstelt.

15 Als geschikt hydrolysemiddel kan bijvoorbeeld genoemd worden een base, als een alkalihydroxyde, bijvoorbeeld kaliumhydroxyde, of een zuur, bijvoorbeeld een anorganisch zuur zoals zoutzuur. De hydrolyse kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel, bijvoorbeeld water of ethanol, en kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte.

20 Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule IX, waarin Y of de $-CR_1R_2.CN$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan, door een cyanide van een metaal, bijvoorbeeld natriumcyanide, kaliumcyanide of cuprocyanide, 25 te laten reageren met een verbinding van de formule XI, waarin Y of de $-CR_1R_2.Hal$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en waarin X, Y, R_1 , R_2 en Hal de boven aangegeven betekenissen hebben.

De reactie kan worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, benzylcyanide of dimethylsulfoxyde, en kan versneld of 30 voltooid worden door toepassing van warmte.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van die nieuwe thiazoolderivaten volgens de uitvinding, waarin R_1 waterstof of een alkylrest en R_2 een alkylrest voorstelt, door alkylering

van de overeenkomstige verbinding, waarin R_1 waterstof en R_2 waterstof of een alkylrest voorstelt.

De alkylering kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door een alkaliderivaat, bijvoorbeeld het natriumderivaat, van het geschikte thiazoolderivaat te laten
5 reageren met een alkylhalogenide, bijvoorbeeld methyljodide.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XII, waarin Y of de
-CR₁R₂.CONHR₅ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en waarin
10 X, Y, R₁ en R₂ de boven aangegeven betekenissen hebben en R₅ de hydroxy- of aminorest voorstelt of een dialkylaminoalkylrest, en de zouten ervan, door een verbinding van de formule XIII, waarin Y of de -CR₁R₂.COOR₆ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂ de boven aangegeven betekenissen hebben en R₆ een alkylrest voorstelt met niet meer dan 4 koolstof-
atomen of een fenyl- of benzylrest.

15 Men kan de reactie uitvoeren in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld methanol.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XIV, waarin Y of de -CR₁R₂.COOR₈ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂
20 de boven aangegeven betekenissen hebben, en R₈ een alkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, aralkyl of arylrest voorstelt, en de zouten ervan, door verestering van een thiazoolderivaat van de formule VI, waarin Y of de -CR₁R₂.COOH groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂ de boven aangegeven betekenissen hebben, met een hydroxyverbinding van
25 de formule R₈OH, waarin R₈ de boven aangegeven betekenis heeft.

Het symbool R₈ kan geschikt dezelfde betekenissen hebben als hierboven voor R₄ aangegeven.

De verestering kan op gebruikelijke wijze ^{worden} uitgevoerd, bijvoorbeeld in aanwezigheid van een anorganisch zuur, bijvoorbeeld zoutzuur, of van dicyclo-
30 hexylcarbodiimide. Wanneer R₈ een hydroxyalkylrest is, kan het reagens van de formule R₈OH vervangen worden door het overeenkomstige carbonaat. De reactie kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte, en kan eventueel worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld

chloroform.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van dithiazoolderivaten volgens de uitvinding, die de formule XII hebben, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{CONHR}_5$ groep zich op de 2-plaats van de thiazookern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben en R_5 een alkoxy-carbonylalkyl- of dialkylaminoalkylrest voorstelt, en de zouten ervan, door een verbinding van de formule VI, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{COOH}$ groep zich op de 2-plaats van de thiazookern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de boven aangegeven betekenissen hebben, te laten reageren met een amine van de formule R_5NH_2 , waarin R_5 de boven aangegeven betekenis heeft, in tegenwoordigheid van dicyclohexylcarbodiimide.

Geschikte betekenissen voor R_5 zijn hierboven genoemd. De reactie kan worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld droge chloroform. De produkten waarin R_5 een alkoxy-carbonylalkylrest is, kunnen door hydrolyse worden omgezet in de overeenkomstige verbindingen, waarin R_5 een carboxyalkylrest is, en de zouten ervan. Als geschikt hydrolysemiddel kan genoemd worden een base, bijvoorbeeld een alkalihydroxyde, zoals natriumhydroxyde.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van die thiazoolderivaten volgens de uitvinding van de formule XV, waarin Y, R_1 , R_2 en R_8 de boven aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan, door een verbinding van de formule Y.CHHal.CHO , waarin Y en Hal de boven aangegeven betekenissen hebben, te laten reageren met een verbinding van de formule $\text{R}_8\text{OOC.CR}_1\text{R}_2\text{CSNH}_2$, waarin R_1 , R_2 en R_8 de boven aangegeven betekenissen hebben.

De reactie kan worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, en kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte.

Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in een werkwijze ter bereiding van die thiazoolderivaten volgens de uitvinding van de formule XVI, waarin X, Y, R_1 , R_2 en R_8 de boven aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan, door een verbinding van de formule $\text{R}_8\text{OOC.CR}_1\text{R}_2\text{CSNH}_2$, waarin R_1 , R_2 en R_8 de boven aangegeven betekenissen hebben, te laten reageren met een verbinding van de formule Y.CHHal.COX , waarin X, Y en Hal de boven aangegeven

betekenis hebben.

De reactie kan worden uitgevoerd in een verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, en kan versneld of voltooid worden door toepassing van warmte.

5 Volgens een verder kenmerk van de uitvinding voorziet men in de volgende nieuwe verbindingen: ethyl 4-fenylthiazool 2-ylacetaat en ethyl 2-fenylthiazool 4-ylacetaat, en de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten ervan. Deze verbindingen kan men verkrijgen zoals beschreven in de hierna volgende voorbeelden, of op analoge wijze.

10 De uitvinding zal op niet beperkende wijze worden geïllustreerd met de volgende voorbeelden, waarin delen gewichtsdelen zijn.

Voorbeeld 1

Men kookt een mengsel, dat 25,5 dln ethylthiacarbamylacetaat, 48,5 dln 4-broomfenacylbromide en 120 dln ethanol bevat, aan een terugloeiakoeler gedurende 15 45 min. Men verwijdert de ethanol dan door destillatie onder verminderde druk, en stelt het residu in oppH. 10 met waterig kaliumhydroxyde. Men extraheert de suspensie met ether, wast de etherische oplossing met water, en droogt boven watervrij natriumsulfaat. Men verdampt de ether, en kristalliseert het vaste residu om uit cyclohexaan. Men verkrijgt aldus ethyl 4-(4-broomfenyl)- 20 thiazool 2-ylacetaat met smeltpunt 71,5-72,5°C.

Op een dergelijke wijze kan men de volgende analogen verkrijgen uit de geschikte uitgangsmaterialen: ethyl 4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-ylacetaat, met smpt. 69-70°C en ethyl 4-(4-nitrofenyl)thiazool 2-ylacetaat, met smpt. 101-102°C.

25. Voorbeeld 2

Men kookt 6,5 dln ethyl 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylacetaat gedurende 10 min samen met 40 dln van een 10% 's oplossing van kaliumhydroxyde in water. Men koelt de heldere oplossing, en klaart door filtratie. Men brengt de oplossing op een pH 4 met verdund zoutzuur, en houdt de temperatuur tussen 15 en 20°C. 30 Het verkregen neerslag van 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur verzamelt men door filtratie, wast goed met water, en droogt in vacuum bij omgevings-temperatuur boven fosforpentoxyde. Het ontleedt bij 122-123°C.

Voorbeeld 3

Men kookt een mengsel van 2,5 dln thiocarbamylacetonitril, 6,9 dln 4-broomfena-cylbromide en 16 dln ethanol aan een terugvloeikoeler gedurende 30 min. Men destilleert de ethanol dan onder verminderde druk af en stelt het residu in op pH 8 met verdund waterig kaliumhydroxyde. Men extraheert de vaste stof in suspensie in methyleendichloride, wast het extract met water, en droogt daarna boven watervrij natriumsulfaat. Men verdampt het oplosmiddel en kristalliseert het residu om uit ethanol in aanwezigheid van ontkleuringskool. Het aldus verkregen 4-(4-broomfenyl) 2-cyaanmethylthiazool heeft een smpt. van 124-126°C.

Voorbeeld 4

Men lost 14 dln 4-(4-broomfenyl) 2-cyaanmethylthiazool op in 70 dln geconcentreerd zwavelzuur, en verhit de oplossing tot 100°C gedurende 30 min. Men koelt de donkere oplossing en giet uit op gebroken ijs, en stelt daarna in op pH 8 met waterig natriumhydroxyde.

Men verzamelt de vaste stof door filtratie, wast met water en droogt. Men kristalliseert de vaste stof dan om uit ethylacetaat (onder gelijktijdige behandeling met ontkleuringskool) en verkrijgt aldus 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylacetamide met smpt. 163-169°C.

Voorbeeld 5

Men kookt een oplossing van 32,5 dln 4-broomthiobenzamide en 31,5 dln ethyl γ -broomacetoacetaat in 200 dln ethanol aan een terugvloeikoeler gedurende 2 uur, en klaart door filtratie, terwijl de oplossing nog steeds heet is. Men destilleert de ethanol af en roert het residu samen met een overmaat waterig natriumbicarbonaat en ether. Men scheidt de etherische laag af, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat, en dampst droog. Men verkrijgt aldus ethyl 2-(4-broomfenyl)thiazool 4-ylacetaat, met smpt. 44-45°C.

Voorbeeld 6

Men lost 8,6 dln (4-chloor)thiobenzamide op in 40 dln hete ethanol, en voegt druppelsgewijs in de loop van 10 min 11,15 dln ethyl β -broomlevulinaat toe. Men kookt het mengsel aan een terugvloeikoeler gedurende 16 uur, en destilleert de ethanol daarna af. Men roert het residuele hydrobromide samen met een overmaat waterig natriumbicarbonaat en ether, en scheidt het waterige extract

af en droogt boven watervrij magnesiumsulfaat. Verwijdering van de ether en kristallisatie van het residu uit cyclohexaan levert ethyl 2-(4-chloorfenyl) 4-methylthiazool 5-ylacetaat met smpt. 57°C (geherkristalliseerd uit petroleum-ether heeft het een kookpunttraject van $40-60^{\circ}\text{C}$).

5 Voorbeeld 7

Men voegt 5,6 dln ethyl β -broomlevulinaat langzaam toe aan een oplossing van 4,6 dln (4-chloorfenyl)thioacetamide in 40 dln kokende ethanol. Men kookt het mengsel aan een terugvloeikoeler gedurende 16 uur en verdampt dan het oplosmiddel ter verkrijging van een olie-achtig residu, dat men mengt met 40 dln
10 aceton, waarna men het mengsel filtreert ter verwijdering van sporen vaste stof. Men dampst de aceton van het filtraat af, en voegt een overmaat van een oplossing van chloorwaterstof in ether toe aan het olie-achtige residu. Men decanteert de ether van het aldus verkregen vaste hydrochloride af, en behandelt de vaste stof met een mengsel van ether en verdund waterig natriumbicarbonaat in een hoeveelheid voldoende om een alkalisch medium te geven. Men
15 scheidt de etherische laag af, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat en verdampt het oplosmiddel. Men lost de residuele olie op in 15 dln methanol, die voldoende waterig 40%'s natriumhydroxyde bevat om een pH van 10 te geven, en kookt de oplossing aan een terugvloeikoeler gedurende 10 min. Men verdunt
20 het mengsel met 100 dln water en zuurt aan door toevoeging van azijnzuur. Men filtreert het mengsel, wast het vaste residu grondig met water, en schudt daarna samen met waterige natriumbicarbonaatoplossing. Men filtreert het mengsel en zuurt het filtraat aan met azijnzuur. Men verkrijgt aldus 2-(4-chloorbenzyl) 4-methylthiazool 5-ylazijnzuur met smpt. 197°C .

25 Voorbeeld 8

Men voegt 7,2 dln diethylamine toe aan een geroerde suspensie van 11,55 dln 4-broom ω -mercaptoacetofenon in 5,65 dln ethylecyanacetaat en 25 dln ethanol. Na 45 min verzamelt men het vaste produkt door filtratie, en verdunt het filtraat met 60 dln water om een tweede hoeveelheid vast produkt neer te slaan.
30 Men droogt de gecombineerde vaste stoffen en mengt hen grondig met 70 dln ethylacetaat. Men filtreert het mengsel, en voegt ethanolisch chloorwaterstofzuur toe aan het filtraat, totdat het neerslag volledig is. Men filtreert het mengsel, en schudt het vaste residu samen met een overmaat verdunde waterige

kaliumhydroxyde-oplossing. Men extraheert het mengsel met ether, scheidt de etherische extracten af en droogt. Men dampt het oplosmiddel droog en kristalliseert het residu om uit cyclohexaan. Men verkrijgt aldus ethyl 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylacetaat met smpt. 72,5-74°C.

5 Het als uitgangsmateriaal gebruikte 4-broom ω -mercaptoacetofenon kan men als volgt bereiden:

Men kookt 27,8 dln 4-broomfenacylbromide, 12,5 dln kaliumthiolacetaat en 80 dln ethanol aan een terugvloeikoeler gedurende 10 min. Men filtreert het hete mengsel, en verzamelt de vaste stof, die zich in het filtraat bij afkoe-
 10 ling afscheidt door filtratie en kristalliseert uit ethanol. Men verkrijgt aldus ω -acetylthio 4-broomacetofoenon met smpt. 70-70,5°C. 1 dl van deze verbinding roert men samen met 10 dln 2N waterig kaliumhydroxyde onder stikstof gedurende 2 uur. Men filtreert het mengsel, en zuurt het filtraat aan met ver-
 dund zoutzuur. Men filtreert het mengsel en kristalliseert het vaste residu
 15 om uit cyclohexaan. Men verkrijgt aldus 4-broom ω -mercaptoacetofenon met smpt. 4-86°C.

Voorbeeld 9

Men kookt een suspensie van 10 dln 4-(4-broomfenyl) 2-cyaanmethylthiazool in 100 dln van een 20%'s oplossing van kaliumhydroxyde in water aan een terug-
 20 vloeikoeler gedurende 7 uur. Men filtreert het verkregen mengsel, en zuurt het filtraat aan tot pH 4 door toevoeging van zoutzuur bij een temperatuur van niet meer dan 20°C. Er slaat 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur neer, dat men verzamelt door filtratie, wast goed met water, en droogt in vacuum bij kamertemperatuur boven fosforpentoxyde. Het heeft een infrarood spectrum,
 25 identiek met die van het zuur, verkregen zoals beschreven in voorbeeld 2.

Voorbeeld 10

Men kookt 3,7 dln 2-(4-chloorfenyl) 4-cyaanmethylthiazool en 35 dln 6N zoutzuur aan een terugvloeikoeler gedurende 2 uur. Men koelt de oplossing door toevoeging van ijs en maakt alkalisch tot pH 8 door toevoeging van 30%'s
 30 waterig ammoniak. Men filtreert het mengsel ter verwijdering van sporen onzuiverheden, en voegt dan een overmaat van 40% natriumhydroxyde-oplossing toe aan het filtraat om neerslag van een natriumzout te veroorzaken, dat men verzamelt door filtratie en herkristalliseert uit water. Men verkrijgt aldus

natrium 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaat met smpt. 123°C (onder ontleding).

Men lost dit natriumzout op in heet water, en brengt de oplossing op pH 4 door toevoeging van azijnzuur, hetgeen het neerslaan veroorzaakt van 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur. Men verzamelt dit door filtratie, wast met
5 water, en droogt in vacuo boven fosforpentoxyde. Het heeft een smpt. van $155-156^{\circ}\text{C}$.

Het als uitgangsmateriaal gebruikte 2-(4-chloorfenyl) 4-cyaanmethylthiazool, kan men verkrijgen zoals beschreven in voorbeeld 11.

Voorbeeld 11

10 Men lost 10,4 dln 4-chloormethyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool op in 40 dln 2-ethoxyethanol en voegt de oplossing toe aan een geroerde oplossing van 2,5 dln natriumcyanide in 2,5 dln water bij $90-100^{\circ}\text{C}$. Na roeren bij 90°C gedurende 4 uur verdunt men het mengsel met een overmaat water en filtreert dan. Men wast het
15 vaste residu met water en herkristalliseert daarna uit methanol. Men verkrijgt aldus 2-(4-chloorfenyl) 4-cyaanmethylthiazool met smpt. $116-117^{\circ}\text{C}$.

Het als uitgangsmateriaal gebruikte 4-chloormethyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool kan men als volgt verkrijgen:

Men kookt 8,5 dln 1-chloor 3-(α -imino 4-chloorbenzylthio)acetonhydrochloride, 9 dln 36% 's zoutzuur en 80 dln aceton samen aan een terugvloeiakoeler gedurende
20 2 uur. Men giet de verkregen oplossing in water en extraheert met chloroform. Men wast het chloroformextract met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat en filtreert. Men dampet het filtraat droog in vacuo, en herkristalliseert het residu uit cyclohexaan. Men verkrijgt aldus 4-chloormethyl 2-(4-chloorfenyl)-thiazool met smpt. $82-84^{\circ}\text{C}$.

25 Het gebruikte 1-chloor 3-(α -imino 4-chloorbenzylthio)acetonhydrochloride kan men als volgt verkrijgen:

Men mengt een oplossing van 8,5 dln p-chloorthiobenzamide in 30 dln droge aceton met een oplossing van 6,5 dln 1,3-dichlooraceton in 20 dln aceton. Na staan bij kamertemperatuur gedurende 24 uur, filtreert men het mengsel en wast
30 het vaste residu achtereenvolgens met aceton en ether. Men verkrijgt aldus 1-chloor 3-(α -imino 4-chloorbenzylthio)acetonhydrochloride met smpt. 160°C (onder ontl.).

Voorbeeld 12

Men herhaalt de in voorbeeld 10 beschreven werkwijze voor de bereiding van 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur, maar nu vervangt men het thiazool-uitgangsmateriaal door het geschikte thiazoolderivaat, en verkrijgt op een dergelijke wijze de volgende verbindingen XVII.

	Y	Smpt. (°C)	Kristallisatie-oplosmiddel(en)
	4-fluorfenyl	122-124	methanol
	2-chloorfenyl	109-110	-
	3-chloorfenyl	99-100	waterig ethanol
10	4-broomfenyl	149-150	-
	3,4-dichloorfenyl	145	waterig methanol
	2,4-dichloorfenyl	116 (onder ontl.) (natriumzout)	water

De als uitgangsmaterialen gebruikte cyaanmethylthiazoolderivaten kan men verkrijgen zoals beschreven in voorbeeld 13.

Voorbeeld 13

Men herhaalt de werkwijze beschreven in voorbeeld 1 voor de bereiding van 2-(4-chloorfenyl) 4-cyaanmethylthiazool, maar nu gebruikt men de geschikte uitgangsmaterialen ter verkrijging van de volgende verbindingen XVIII;

	Y	Smpt. (°C)	Kristallisatie-oplosmiddel(en)
	4-fluorfenyl	78-79	waterige methanol
	2-chloorfenyl	90	waterige methanol
	3-chloorfenyl	69 (hydrochloride)	butanol
	4-broomfenyl	122	methanol
20	3,4-dichloorfenyl	106	methanol
25	2,4-dichloorfenyl	125-126	methanol

Voorbeeld 14

Men lost 4 dln 2-(4-chloorfenyl) 4-cyaanmethylthiazool op ⁱⁿ36 dln geconcentreerd zoutzuur, en houdt de oplossing op kamertemperatuur gedurende 24 uur. Men giet de oplossing dan uit ⁹⁸200 dln ijs en water, filtreert het mengsel, en herkristalliseert het vaste residu uit benzeen. Men verkrijgt aldus 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylaceetamide met smpt. 171-172°C.

Men herhaalt de bovengenoemde werkwijze, maar nu vervangt men het als

uitgangsmateriaal gebruikte chloorfenyl derivaat door 2-(4-broomfenyl) 4-cyaan-methylthiazool. Op een dergelijke wijze verkrijgt men 2-(4-broomfenyl)thiazool 4-ylaceetamide met smpt. $184,5^{\circ}\text{C}$ (geherkristalliseerd uit methanol).

Voorbeeld 15

- 5 Men lost 17 dln p-chloorthiobenzamide op in 50 dln ethanol, en voegt 21 dln methyl γ -broomacetoacetaat toe. Men kookt het mengsel aan een terugvloei-koeler gedurende 3 uur, en dampt het oplosmiddel af in vacuo. Men verwrijft het residu met ether, en filtreert het verkregen mengsel. Men suspendeert het vaste residu in ether, en voegt een overmaat waterig natriumbicarbonaat toe. Men
- 10 scheidt de etherische laag af van het mengsel, en wast daarna met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat, filtreert en dampt droog. Men herkristalliseert de residuele vaste stof uit petroleumether (kookpunt $60-80^{\circ}\text{C}$). Men verkrijgt aldus methyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaat met smpt. 72°C .

Voorbeeld 16

- 15 Men verzadigt een mengsel van 30 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijn-zuur in 100 dln droge methanol met droge chloorwaterstof. Men kookt de oplossing dan aan een terugvloei-koeler gedurende 2 uur, en laat gedurende deze tijd droge chloorwaterstof continu door de oplossing borrelen. Men dampt de oplossing droogen suspendeert het vaste residu in ether en voegt een overmaat
- 20 5% waterig natriumbicarbonaat toe. Men scheidt de etherische laag af, wast met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat, en filtreert af. Men dampt het filtraat droog, en verkrijgt als residu methyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaat met smpt. 72°C .

- Op een dergelijke wijze verkrijgt men onder toepassing van 100 dln n-butanol
- 25 in plaats van 100 dln ethanol en door de reactie uit te voeren bij 90°C n-butyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaat als een olie. Aan een oplossing van deze verbinding in n-butanol voegt men etherisch chloorwaterstof toe. Men filtreert het verkregen mengsel en herkristalliseert het vaste residu uit n-butanol. Men verkrijgt aldus n-butyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaathydrochloride
- 30 met smpt. 186°C (onder ontl.).

Voorbeeld 17

Men lost 18,6 dln (p-chloorfenyl)thioacetamide op in 150 dln ethanol, en voegt 21 dln ethyl γ -broomacetoacetaat toe. Men kookt het mengsel aan een

terugvloeikoeler gedurende 2 uur, en dampt dan in vacuo droog. Men roert de residuele half vaste stof met een mengsel van ether en een overmaat 5%^s waterig natriumbicarbonaat. Men scheidt de etherlaag van het mengsel, wast goed met water, en droogt boven watervrij magnesiumsulfaat. Na filtreren voegt men etherisch
 5 chloorwaterstof toe aan het filtraat, en filtreert het verkregen mengsel af. Men herkristalliseert het vaste residu uit ethylacetaat, en verkrijgt ethyl 2-(4-chloorbenzyl)thiazool 4-ylacetaathydrochloride met smpt. 139-141^oC.

Men kookt 3 dln van dit esterhydrochloride aan een terugvloeikoeler met 30 dln N-waterig natriumhydroxyde gedurende 30 min, en zuurt het mengsel dan
 10 aan tot pH 4 met azijnzuur. Men verzamelt het neerslag door filtratie, wast met water, droogt en herkristalliseert uit een 1:1 mengsel van tetrachloorkoolstof en petroleumether (kookpunt 60-80^oC). Men verkrijgt aldus 2-(4-chloorbenzyl)-thiazool 4-ylazijnzuur met smpt. 114-116^oC.

Voorbeeld 18

15 Men voegt een oplossing van 28 dln ethyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaat in 30 dln droge ether toe aan een oplossing van 3,9 dln natriumamide in 80 dln vloeibare ammoniak. Men roert het mengsel bij -70^oC gedurende 30 min, en voegt dan 14 dln methyljodide toe en roert het mengsel bij -70^oC gedurende 1 uur. Men voegt 5 dln ammoniumchloride toe, en laat de ammoniak verdampen.
 20 Men roert het residu met 5%^s waterig natriumbicarbonaat en ether. Men scheidt de etherlaag van het mengsel, wast met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat, filtreert en dampt droog. Men destilleert de residuele olie. Men verkrijgt aldus ethyl α - $\sqrt{2}$ -(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl/propionaat met kookpunt 152-153^oC bij 0,4 mm kwik (132-134^oC/0,12 mm kwik).

25 Men kookt 3 dln van deze ester en 40 dln 0,5N waterig natriumhydroxyde aan een terugvloeikoeler gedurende 2 uur. Men zuurt de oplossing aan tot pH 4 met azijnzuur en filtreert daarna. Men wast het vaste residu met water, droogt bij 80^oC, en herkristalliseert uit cyclohexaan. Men verkrijgt aldus α - $\sqrt{2}$ -(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl/propionzuur met smpt. 96-97^oC.

Voorbeeld 19

30 Men lost 17,1 dln p-chloorthiobenzamide op in 120 dln ethanol en voegt 22 dln ethyl β -broomlevulinaat toe. Men kookt het mengsel aan een terugvloeikoeler gedurende 16 uur, en dampt daarna droog in vacuo. Men lost 10 dln

van het residu op in 50 dln methanol, en voegt 10 N waterig natriumhydroxyde toe tot pH 11. Men kookt het mengsel gedurende 20 min, en giet daarna uit in water. Men filtreert het verkregen mengsel, en zuurt het filtraat aan met azijnzuur tot pH 4 en verzamelt het verkregen produkt door filtratie. Men zuivert
 5 het ^{door}extract in koude 5%'s waterige ammoniumhydroxyde, behandelt de oplossing met kool, en slaat weer neer met azijnzuur bij pH 4. Men verzamelt het produkt door filtratie, en verkrijgt aldus 2-(4-chloorfenyl) 4-methylthiazool 5-ylazijnzuur met smpt. 172-175°C (onder ontl.).

Voorbeeld 20

10 Men voegt 8,35 dln 4-broomfenacylbromide toe aan een oplossing van 4,2 dln methylthiocarbamylacetaat in 30 dln methanol, dat voorverwarmd is tot 50°C. Men kookt het mengsel aan een terugvloeiakoeler gedurende 45 min, en verwijdert de methanol dan door destillatie onder verminderde druk. Men roert de residuele vaste stof samen met warm ethylacetaat, en filtreert het mengsel. Men wast de
 15 residuele vaste stof goed met warm ethylacetaat en schudt daarna met een mengsel van ether en voldoende waterig kaliumhydroxyde om een pH te geven van 10. Men scheidt de etherische laag van het mengsel en extraheert de waterlaag tweemaal met ether. Men wast de gecombineerde etherische extracten met water, en droogt boven watervrij natriumsulfaat. Men verdampt de ether, en herkristal-
 20 liseert het residu uit methanol ter verkrijging van methyl 4-(4-broomfenyl)-thiazool 2-ylacetaat met smpt. 87-88°C.

Wanneer men een dergelijke werkwijze volgt, maar uitgaat van 4-fluorfenacylbromide en ethylthiocarbamylacetaat in ethanol, verkrijgt men ethyl 4-(4-fluorfenyl)thiazool 2-ylacetaat met smpt. 57,5-59°C (geherkristalliseerd
 25 uit petroleumether met kookpunt 60-80°C).

Voorbeeld 21

Men voegt 13 dln 4-fluorfenacylbromide langzaam toe aan een oplossing van 9,7 dln ethylthiocarbamylacetaat in 16 dln ethanol bij 60°C. Men kookt de oplossing aan een terugvloeiakoeler gedurende 45 min en verwijdert de ethanol
 30 dan door destillatie onder verminderde druk. Men verwrijft het vaste residu met warm ethylacetaat, en filtreert het verkregen mengsel en wast het vaste residu met warm ethylacetaat. Men kookt de vaste stof aan een terugvloeiakoeler gedurende 1 uur met 70 dln waterig 2N kaliumhydroxyde, en koelt het mengsel dan.

en wast tweemaal met 50 dln ether. Men ontkleurt de waterige oplossing met kool, filtreert, en brengt op pH 3 door toevoeging van 20%^s zoutzuur. Men verzamelt het verkregen neerslag door filtratie, wast goed met water, en lost daarna op in een verdunde oplossing van ammoniak in water. Men stelt de oplossing in op pH 3 door toevoeging van verdund zoutzuur, en verzamelt de vaste stof, die neerslaat, door filtratie, wast met water, en droogt in vacuo boven fosforpentoxyde bij kamertemperatuur. Men verkrijgt aldus 4-(4-fluorfenyl)-thiazool 2-ylazijnzuur met smpt. 120°C (onder ontl.).

Wanneer men 4-chloorfenacylbromide gebruikt in plaats van 4-fluorfenacylbromide, verkrijgt men op een dergelijke wijze 4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur met smpt. 118°C (onder ontl.).

Voorbeeld 22

Men voegt 8,35 dln 4-broomfenacylbromide langzaam toe aan een oplossing van 4,85 dln ethyl α -thiocarbamylpropionaat in 20 dln ethanol bij 50°C. Men kookt het mengsel aan een terugvloeikoeler gedurende 1,25 uur, en verwijdert de ethanol dan onder verminderde druk. Men verwrijft het residu met warm ethylacetaat en filtreert het verkregen mengsel. Men wast het vaste residu met warm ethylacetaat. Men voegt de vaste stof toe aan een 2N oplossing van kaliumhydroxyde in 50 dln 90%^s ethanol, en roert het mengsel en kookt aan een terugvloeikoeler gedurende 1 uur. Men verwijdert de ethanol door destillatie onder verminderde druk en voegt 50 dln water toe. Men wast de oplossing tweemaal met ether, ontkleurt met kool, filtreert en stelt in ^{op}pH 3 door toevoeging van verdund zoutzuur. Het aldus verkregen neerslag is gomachtig, maar verhardt als ^{men}de suspensie roert gedurende 30 min. Men verzamelt de vaste stof door filtratie, wast goed met water, en mengt daarna met 20 dln van een 4%^s oplossing van ammoniak in water. Men voegt kiezelgoer toe aan het mengsel, en filtreert het verkregen mengsel. Men voegt verdund zoutzuur toe aan het filtraat om de pH in te stellen op 3, en roert de verkregen suspensie gedurende 30 min. Men filtreert het mengsel en wast het vaste residu goed met water, en droogt daarna in vacuo boven fosforpentoxyde bij omgevingstemperatuur. Men verkrijgt aldus α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionzuur met smpt. 110°C (onder ontl.).

Op dergelijke wijzen bereidt men de volgende zuren uit de geschikte uitgangsmaterialen:

α -[4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-yl]propionzuur met smpt. 94-95°C (onder ontl.),
 en α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]isovaleriaanzuur met smpt. 110-111°C
 (onder ontl.).

De als uitgangsmaterialen bij de bereiding van laatstgenoemde twee ver-
 5 bindingen gebruikte thioamides kan men verkrijgen uit de overeenkomstige nitrilen
 als volgt:

Ethyl α -thiocarbamylpropionaat kan men verkrijgen als volgt:

Men voegt 98,8 dln ethyl α -cyaanpropionaat toe aan 650 dln ethanol, waarin
 2,5 dln kalium zijn opgelost. Men koelt de oplossing tot -10°C, en verzadigt
 10 met zwavelwaterstof bij deze temperatuur. Men verwarmt geleidelijk tot 65°C
 en houdt op deze temperatuur gedurende 2 uur. Dit verzadigingsproces bij -10°C,
 gevolgd door verhitting bij 65°C gedurende 2 uur, voert men in totaal viermaal
 uit. Men koelt het mengsel dan en stelt in op pH 5 door toevoeging van ethanolisch
 chloorwaterstof. Men filtreert het mengsel, en dampt de ethanol onder verminderde
 15 druk af van het filtraat. Men verhit de residuele olie tot 85°C onder een druk
 van 1 mm ter verwijdering van onveranderd ethyl α -cyaanpropionaat, en wast het
 residu met koude tetrachloorkoolstof. Men herkristalliseert de vaste stof dan
 uit tetrachloorkoolstof, en verkrijgt ethyl α -thiocarbamylpropionaat met smpt.
 68-69°C.

20 Evenzo bereidt men ethyl α -thiocarbamylisovaleraat uit het overeenkomstige
 nitril. Men herkristalliseert het uit cyclohexaan en het heeft een smpt. van
 84-85°C.

Voorbeeld 23

Men kookt een mengsel van 11,7 dln 4-chloorfenacylbromide, 5 dln thio-
 25 carbamylacetonitril en 50 dln ethanol aan een terugvloekoeler gedurende 5 uur.
 Het meeste ethanol verwijdert men dan door destillatie onder verminderde druk,
 en verwrijft het half vaste residu met 50 dln ethylacetaat. Men verzamelt het
 onoplosbare materiaal door filtratie, mengt met voldoende verdund waterig
 kaliumhydroxyde ter verkrijging van een alkalisch medium, en extraheert steeds
 30 met chloroform. Men wast het chloroformextract met water, droogt boven water vrij
 natriumsulfaat, en dampt het oplosmiddel dan af. Men kristalliseert het residu
 om uit tetrachloorkoolstof, en verkrijgt 4-(4-chloorfenyl) 2-cyaanmethylthiazool
 met smpt. 121-122°C.

Voorbeeld 24

Men lost 2,8 dln hydroxylaminehydrochloride op in 16 dln methanol, en voegt de oplossing toe aan een oplossing van 3,35 dln kaliumhydroxyde in 16 dln methanol. Men verwijdert het neergeslagen kaliumchloride door filtratie, en voegt
 5 het filtraat toe aan een oplossing van 6,4 dln ethyl 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylacetaat in 96 dln methanol. Na 4 dagen filtreert men het mengsel en wast het vaste residu met methanol. Men herkristalliseert de vaste stof uit dioxan, en verkrijgt 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylaceethydroxaminezuur met smpt. 173-174°C (onder ontl.).

Voorbeeld 25

10 Men kookt een mengsel dat 16,5 dln ethyl 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylacetaat, 4 dln hydrazinehydraat en 40 dln ethanol bevat aan een terugvloeiakoeler gedurende 1 uur. Men koelt de oplossing en verzamelt de vaste stof, die zich afscheidt, door filtratie. Men kristalliseert de vaste stof om uit n-propanol ter verkrijging van 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylaceethydrazide met smpt. 173-
 15 174°C.

Voorbeeld 26

Men voegt 4,8 dln triethylamine toe aan een suspensie van 14,3 dln 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur in 250 dln chloroform, die bevrijd zijn van ethanol door laten staan in contact met watervrij calciumchloride. Men koelt
 20 de verkregen oplossing tot -10°C en voegt 8,6 dln benzeensulfonylchloride toe. Men houdt het mengsel op -10°C gedurende 20 min en voegt dan 8,5 dln β -diethylaminoethanol toe. Men kookt het mengsel aan een terugvloeiakoeler gedurende 3 uur, koelt en extraheert driemaal met waterig 2N zoutzuur. Men combineert de extracten, verdampt de laatste sporen chloroform onder verminderde druk,
 25 en brengt de pH van de waterige oplossing op 10 door toevoeging van natriumhydroxyde-oplossing. Men verzamelt het filtraat dat zich vormt door filtratie, wast met water, en lost weer op in verdund azijnzuur. Men bevrijdt de vloeistof van eventuele sporen onoplosbaar materiaal door filtratie, en brengt dan op pH 10 door toevoeging van natriumhydroxyde-oplossing. Men verzamelt de aldus
 30 verkregen vaste stof door filtratie, wast met water, en droogt bij kamertemperatuur in vacuo boven fosforpentoxyde. Men lost de vaste stof op in warme petroleumether (kookpunt 40-60°C), koelt de oplossing tot -15°C en filtreert

het verkregen mengsel bij -15°C . Men verkrijgt aldus als vast residu β -diethyl-aminoethyl 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylacetaat met smpt. $46-47,5^{\circ}\text{C}$.

Voorbeeld 27

Men voegt 8,3 dln 4-broomfenacylbromide langzaam toe aan een oplossing van
 5 5,25 dln ethyl α -thiocarbamylisobutyraat in 20 dln ethanol bij 50°C . Men kookt
 het mengsel aan een terugvloeikoeler gedurende 1 uur, en destilleert de ethanol
 onder verminderde druk af. Men roert de residuele olie met 100 dln ethylacetaat
 bij 50°C en verzamelt het aldus verkregen vaste hydrobromide door filtratie.
 Men mengt het met 30 dln van een 2N oplossing van kaliumhydroxyde in ethanol,
 10 en roert onder koken aan een terugvloeikoeler gedurende 20 min. Men koelt het
 mengsel, verdunt met 35 dln water en damp tot ongeveer de helft van het
 volume in onder verminderde druk. Men wast de verkregen oplossing driemaal met
 ether, behandelt met ontkleuringskool en filtreert. Men koelt het filtraat tot
 5°C en brengt op pH 3 door langzame toevoeging van waterig 5 N zoutzuur,
 15 waarbij men de temperatuur op 5°C houdt gedurende dit proces. Men verzamelt
 het aldus verkregen neerslag door filtratie, wast met water, laat goed uit-
 druipen op het filter, en lost daarna weer op in verdund waterig kaliumhydroxyde.
 Men klaart de troebele oplossing door filtratie, en koelt tot 5°C terwijl men
 voldoende verdund zoutzuur toevoegt om een pH te verkrijgen van 3. Men roert
 20 de verkregen suspensie gedurende 30 min, en verzamelt het neergeslagen
 α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]isoboterzuur door filtratie, wast goed met
 water, en droogt in vacuo boven fosforpentoxyde bij omgevingstemperatuur.
 Het zuur ontleedt bij 97°C .

Het bij de bovengenoemde bereiding gebruikte ethyl α -thiocarbamylisobutyraat
 25 kan men verkrijgen als volgt:

Men voegt 35 dln ethyl α -cyaanisobutyraat toe aan 250 dln ethanol, waarin
 men 0,8 dl kalium heeft opgelost. Men koelt de oplossing tot -10°C en verzadigt
 met zwavelwaterstof bij deze temperatuur. Men verwarmt dan langzaam tot 65°C
 en houdt op deze temperatuur gedurende 2 uur. Men voert dit verzadigingsproces
 30 met zwavelwaterstof bij -10°C en hierop volgend verwarmen tot 65°C in totaal
 viermaal uit. Men koelt het mengsel daarna, en stelt de pH ervan in op 4
 door toevoeging van ethanolisch zoutzuur. Men filtreert het mengsel, en damp
 de ethanol van het filtraat af onder verminderde druk. Men filtreert de

residuele olie, en verhit het filtraat dan in een destillatie-apparaat onder een druk van 1 mm bij 80°C, totdat geen verdere verdamping plaats heeft. Men verwrijft de residuele olie met petroleumether (kookpunt 40-60°C) en verzamelt de aldus gevormde witte vaste stof door filtratie, en herkristalliseert uit
 5 cyclohexaan. Men verkrijgt aldus ethyl α -thiocarbamylisobutyraat met smpt. 54-56°C.

Voorbeeld 28

Men herhaalt de in voorbeeld 10 beschreven werkwijze, maar nu vervangt men het 2-(4-chloorfenyl) 4-cyanomethylthiazool door 2-(2,6-dichloorfenyl) 4-cyaan-
 10 methylthiazool. Op een dergelijke wijze verkrijgt men 2-(2,6-dichloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur met smpt. 130-131°C.

Voorbeeld 29

Men herhaalt de werkwijze van voorbeeld 11, maar nu vervangt men het 4-chloormethyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool door 4-chloormethyl 2-(2,6-dichloor-
 15 fenyl)thiazool. Op een dergelijke wijze verkrijgt men 4-cyaanmethyl 2-(2,6-chloorfenyl)thiazool met smpt. 77-78°C (geherkristalliseerd uit waterig methanol).

Voorbeeld 30

Men kookt 5 dln 3,4-dichloorthiobenzamide, 5 dln ethyl β -broomlevulinaat
 20 en 50 dln ethanol aan een terugvloeiakoeler gedurende 4 uur. Men dampst de oplossing droog in vacuo en wast de residuele olie tweemaal met 100 dln ether. Men herkristalliseert het vaste residu uit een mengsel van n-butanol en ether, en verkrijgt ethyl 2-(3,4-dichloorfenyl) 4-methylthiazool 5-ylacetaathydrobromide met smpt. 120-121°C.

25 Men herhaalt de bovengenoemde werkwijze, maar nu vervangt men het 3,4-dichloorthiobenzamide door 4-fluorthiobenzamide, en verkrijgt op een dergelijke wijze ethyl 2-(4-fluorfenyl) 4-methylthiazool 5-ylacetaathydrobromide met smpt. 148-151°C.

Men herhaalt de bovengenoemde werkwijze, maar nu vervangt men het 3,4-
 30 dichloorthiobenzamide door 4-trifluormethylthiobenzamide, en verkrijgt op een dergelijke wijze ethyl 4-methyl 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 5-ylacetaathydrobromide met smpt. 165°C.

Voorbeeld 31

Men kookt 5,5 dln ethyl 2-(3,4-dichloorfenyl) 4-methylthiazool 5-ylacetaat-hydrobromide en 40 dln N natriumhydroxyde-oplossing aan een terugvloei-koeler gedurende 90 min. Men koelt de oplossing, voegt ontkleuringskool toe, en filtreert het mengsel. Men zuurt het filtraat aan met ijsazijn en filtreert het verkregen mengsel. Men lost het vaste residu zoveel mogelijk op in 50 dln hete 5% s w/v waterig ammoniumhydroxyde en filtreert het mengsel. Men zuurt het hete filtraat aan met ijsazijn en laat dan afkoelen. Men verzamelt het kristallijne produkt door filtratie, wast met water en droogt. Men verkrijgt aldus 2-(3,4-dichloorfenyl) 4-methylthiazool 5-ylazijnzuur met smpt. 168°C.

Op een dergelijke wijze verkrijgt men onder toepassing van het overeenkomstige 4-fluorfenyl-derivaat als uitgangsmateriaal het 2-(4-fluorfenyl) 4-methylthiazool 5-ylazijnzuur met smpt. 134°C.

Op een dergelijke wijze verkrijgt men onder toepassing van het overeenkomstige 4-trifluormethylfenyl-derivaat als uitgangsmateriaal het 4-methyl 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 5-ylazijnzuur met smpt. 150°C.

Voorbeeld 32

Men kookt 10,3 dln 4-chloorthiobenzamide en 7,8 dln ethyl β -broom β -formyl-propionaat in 40 dln ethanol aan een terugvloei-koeler gedurende 4 uur en dampt daarna droog in vacuo. Men roert de residuele gom met 100 dln ether, en verwijdert de ether dan door decantatie. Men herhaalt deze trap. Aan het residu voegt men 100 dln ether toe en 50 dln 5% s w/v waterig natriumbicarbonaat. Men scheidt de etherlaag af, wast tweemaal met 100 dln water, en dampt daarna droog in vacuo. Men kookt het residu aan een terugvloei-koeler met 30 dln N natriumhydroxyde-oplossing gedurende 2 uur, en koelt daarna. Men voegt ontkleuringskool toe en filtreert het mengsel dan. Men zuurt het filtraat aan met ijsazijn, en extraheert daarna vijfmaal met 20 dln chloroform. Men combineert de chloroformextracten, wast driemaal met 50 dln water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat en filtreert. Men dampt het filtraat droog en herkristalliseert het residu uit cyclohexaan. Men verkrijgt aldus 2-(4-chloorfenyl)thiazool 5-ylazijnzuur met smpt. 153-155°C.

Voorbeeld 33

Men lost 5,7 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur en 3,2 dln

2-diethylaminoethylamine op in 50 dln droge chloroform. Men koelt de oplossing tot een temperatuur van niet meer dan 10°C en voegt 5 dln dicyclohexylcarbodiimide toe. Men roert het mengsel gedurende 2,5 uur en filtreert daarna. Men extraheert het filtraat achtmaal met 50 dln N-zoutzuur. Men wast de zure
 5 extracten met 50 dln benzeen en maakt daarna basisch door toevoeging van 10 N natriumhydroxyde-oplossing. Men extraheert het mengsel driemaal met 30 dln benzeen. Men wast de gecombineerde benzeenextracten tweemaal met 100 dln water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat, en dampst droog in vacuo. Men herkristalliseert het vaste residu uit benzeen en verkrijgt aldus 2-(4-chloorfenyl)
 10 N-(2-diethylaminoethyl)thiazool 4-ylaceetamide met smpt 74°C.

Voorbeeld 34

Men suspendeert 5,7 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur en 3,1 dln glycinemethylesterhydrochloride in 75 dln droge chloroform en voegt 3,4 dln triethylamine toe. Men koelt de verkregen oplossing tot een temperatuur tot
 15 niet boven 10°C en ^{voegt} 5 dln dicyclohexylcarbodiimide toe. Men roert het mengsel bij omgevingstemperatuur gedurende 16 uur en filtreert daarna. Men wast het filtraat driemaal met 50 dln van een 5% 's w/v ammoniumhydroxyde-oplossing, en wast daarna tweemaal met 100 dln water. Men droogt de oplossing met watervrij magnesiumsulfaat en filtreert. Men voegt 250 dln droge ether toe aan het filtraat,
 20 en voegt dan verzadigde etherische koolwaterstof toe totdat het neerslag volledig is. Men filtreert het mengsel en schudt het vaste residu samen met 50 dln chloroform en 30 dln 10% 's w/v natriumbicarbonaatoplossing. Men scheidt het mengsel, en wast de chloroformoplossing tweemaal met 100 dln water en droogt daarna met watervrij magnesiumsulfaat. Men dampst de oplossing droog in vacuo
 25 en verkrijgt aldus methyl α -[2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylaceetamido]acetaat met smpt. 135°C.

Voorbeeld 35

Men roert 1,5 dln methyl α -[2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylaceetamido]-
 30 acetaathydrochloride, 15 dln ethanol en 20 dln water samen bij kamertemperatuur en maakt alkalisch tot pH 11 door toevoeging van 10 N natriumhydroxyde-oplossing. Men houdt het mengsel op omgevingstemperatuur gedurende 16 uur en filtreert daarna. Men zuurt het filtraat aan tot pH 5 met ijsazijn en filtreert het verkregen mengsel. Men suspendeert het vaste residu in 30 dln hete 5% 's w/v

ammoniumhydroxyde-oplossing en filtreert het mengsel. Men zuurt het hete filtraat aan met ijsazijn en koelt daarna. Men filtreert het verkregen mengsel en droogt het vaste residu. Men verkrijgt dan α -[2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl-acetamido]azijnzuur met smpt. 225°C.

5 Voorbeeld 36

Men kookt 10,25 dln 4-trifluormethylthiobenzamide en 10,45 dln ethyl ω -broomacetoacetaat in 50 dln ethanol aan een terugvloeiakoeler gedurende 5 uur. Men dampst het mengsel droog in vacuo en wast het residu tweemaal met 150 dln ether. Men schudt het residu met 150 dln ether en 100 dln 5%^s w/v natriumbicarbonaatooplossing. Men scheidt het mengsel en wast de etheroplossing tweemaal met 100 dln water, droogt met watervrij magnesiumsulfaat, filtreert en dampst droog in vacuo. Men lost het residu op in 100 dln droge ether, en voegt verzadigde etherische chloorwaterstof toe, totdat het neerslag volledig is. Men filtreert het mengsel en droogt het vaste residu. Men verkrijgt aldus ethyl 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 4-ylacetaathydrochloride met smpt. 158-159°C.

15 Voorbeeld 37

Men kookt een oplossing van 5,7 dln ethyl 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 4-ylacetaathydrochloride en 2,6 dln natriumhydroxyde in 75 dln water aan een terugvloeiakoeler gedurende 2 uur. Men verdunt het verkregen mengsel met 20 175 dln water en filtreert, en zuurt het filtraat aan met ijsazijn. Men filtreert het mengsel, en suspendeert het vaste residu in 50 dln hete 5%^s w/v ammoniumhydroxyde-oplossing. Men filtreert het mengsel, terwijl het heet is, en zuurt het filtraat aan met ijsazijn. Men koelt het mengsel en filtreert daarna, en droogt het vaste residu. Men verkrijgt aldus 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur met smpt. 123°C.

25 Voorbeeld 38

Men verhit 1,25 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur en 0,88 dl ethyleencarbonaat samen bij 150-160°C gedurende 10 uur. Men koelt het mengsel en verdunt met 100 dln 1%^s w/v ammoniumhydroxyde-oplossing. Men filtreert het 30 verkregen mengsel, en herkristalliseert het vaste residu uit waterige ethanol. Men verkrijgt aldus 2-hydroxyethyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaat met smpt. 152-154°C.

Voorbeeld 39

Men roert 2,3 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur en 1,3 dln benzyl-
 alcohol samen in 40 dln droge chloroform, en voegt 2,2 dln dicyclohexylcarbo-
 diimide toe bij een temperatuur niet boven 10°C. Men roert het mengsel gedurende
 5 2 uur bij een temperatuur van niet boven 10°C. Men filtreert het mengsel dan en
 wast het filtraat achtereenvolgens driemaal met 75 dln 10%^s w/v ammoniumhydroxyde-
 oplossing en viermaal met 50 dln water, en droogt daarna. Men dampst de oplossing
 droog, en lost het residu zo goed mogelijk op in 50 dln ether. Men filtreert
 het mengsel, dampst het filtraat droog, en herkristalliseert het residu uit
 10 cyclohexaan. Men verkrijgt aldus benzyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylacetaat
 met smpt. 139°C.

Men herhaalt bovengenoemde werkwijze, maar nu vervangt men de 1,3 dln ben-
 zylalcohol door 1,13 dln fenol. Men lost het fenyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool
 4-ylacetaat op ⁱⁿ 50 dln ether, en voegt 5 dln verzadigde etherische chloorwater-
 15 stof toe. Men verzamelt de neergeslagen vaste stof door filtratie en her-
 kristalliseert uit ethylacetaat. Men verkrijgt aldus fenyl 2-(4-chloorfenyl)-
 thiazool 4-ylacetaathydrochloride met smpt. 160°C (onder ontl.).

Voorbeeld 40

Men voegt een oplossing van 2,5 dln ethyl 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-
 20 ylacetaat in 15 dln droge ether toe aan een oplossing van 0,8 dl natriumamide
 in 20 dln vloeibare ammoniak. Men roert het mengsel bij -70°C en voegt in to-
 taal 2,52 dln methyljodide toe in twee gelijke porties met een tussenpoos van
 30 min. Men roert het mengsel bij -70°C gedurende 1 uur. Men voegt dan 2 dln
 ammoniumchloride toe, en laat de ammoniak verdampen. Men dampst de ether af in
 25 vacuo en kookt het residu met 15 dln 2N natriumhydroxyde-oplossing gedurende
 3 uur. Men koelt de verkregen oplossing, voegt ontkleuringskool toe, en fil-
 treert het mengsel. Men zuurt het filtraat aan met azijnzuur en extraheert het
 mengsel driemaal met 20 dln chloroform. Men wast de gecombineerde chloroform-
 extracten met water, droogt met watervrij magnesiumsulfaat, filtreert en dampst
 30 droog. Men herkristalliseert het residu uit cyclohexaan en verkrijgt aldus
 α -[2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl]isoboterzuur met smpt. 136-138°C.

Voorbeeld 41

Men voegt 8,4 dln 1-broom 3-(4-chloorfenyl)propaan 2-on toe aan een oplossing

van 5 dln ethylthiocarbamylacetaat in 25 dln ethanol, en laat het mengsel 1 uur koken. Men destilleert de ethanol daarna af onder verminderde druk en verwrijft het residu met ethylacetaat. Het niet opgeloste hydrobromide verzamelt men door filtratie en kookt aan een terugvloeiakoeler gedurende 2 uur met 50 dln 2N
 5 oplossing ^{van} natriumhydroxyde in waterige ethanol. Men verdunt de oplossing met 200 dln water en wast met ether. Men brengt daarna op pH 2 door toevoeging van zoutzuur. Men lost het neerslag weer op door extractie in ether en wast de etherische oplossing met water. Men extraheert de etherische oplossing daarna met waterig 2N ammoniak, en roert de gecombineerde waterige oplossingen met
 10 ontkleuringskool, filtreert, en zuurt weer aan tot pH 2 door toevoeging van zoutzuur. Men lost het neerslag op door extractie met drie porties, elk van 80 dln, ether en droogt de oplossing boven watervrij magnesiumsulfaat. Men destilleert de ether af, waarbij men de laatste hoeveelheid wegneemt onder verminderde druk om er zeker van te zijn dat de temperatuur niet stijgt boven 35°C en het
 15 residu is 4-(4-chloorbenzyl)thiazool 2-ylazijnzuur, dat smelt onder ontl. bij 86-87,5°C.

Voorbeeld 42

Men roert 23,5 dln α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionzuur met 300 dln water en voegt geleidelijk 2N waterige ammoniak toe, totdat volledige
 20 oplossing bijna bereikt is. Men klaart de vloeistof door filtratie, en roert het filtraat terwijl men langzaam de oplossing van 8,2 dln calciumchloride-hexahydraat in 100 dln water toevoegt. Het calciumzout van α -[4-(4-broomfenyl)-thiazool 2-yl]propionzuur slaat neer, en men verzamelt het door filtratie, wast goed met water, en droogt boven fosforpentoxyde in vacuo bij omgevingstem-
 25 peratuur. Men verkrijgt het zout aldus als een dihydraat, dat ontleedt bij 168-170°C.

Voorbeeld 43

Men roert 6,25 dln α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionzuur in een oplossing van 1,7 dln natriumbicarbonaat in 60 dln water. Wanneer alle vaste
 30 stof is opgelost, wast men de oplossing tweemaal met 30 dln ether. Men schudt de waterige oplossing met ontkleuringskool, filtreert, en dampst het filtraat droog onder verminderde druk. Men lost de residuele vaste stof op in 12 dln methanol, voegt ontkleuringskool toe aan de oplossing, en filtreert het mengsel.

Men voegt langzaam 110 dln droge ether toe aan het filtraat. Er scheiden zich langzaam kristallen af van het natriumzout van α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]-propionzuur, die men verzamelt door filtratie, waarna men droogt. Het natriumzout ontleeft bij 229,5-230,5°C na voorafgaande donkerkleuring.

5 Voorbeeld 44

Men kookt een mengsel van 2 dln α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]-propionzuur, 20 dln methanol en 1 dl zwavelzuur aan een terugvloeikoeler gedurende 2 uur. Men koelt de oplossing en voegt 75 dln water toe. Men extraheert de oplossing dan tweemaal met 40 dln ether, wast het etherische extract met verdunde waterige natriumcarbonaat, en daarna met water. De oplossing in ether droogt men met watervrij natriumsulfaat, en destilleert de ether af waarbij een olie achterblijft, die vast wordt bij afkoeling. Kristallisatie uit methanol geeft methyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]-propionaat met smpt. 62-63°C.

Voorbeeld 45

15 Men voegt 7 dln 4-broomfenacylbromide geleidelijk toe aan een warme oplossing van 3,7 dln methyl α -thiocarbamylpropionaat in 20 dln methanol en 20 dln pyridine. Men kookt het mengsel aan een terugvloeikoeler gedurende 1 uur, en destilleert de overmaat methanol dan af onder verminderde druk. Men verwrijft het residu met 40 dln ethylacetaat, en filtreert het mengsel. Men verdampt het filtraat waarbij een olie achterblijft, die verstart bij afkoelen. Men herkristalliseert de vaste stof uit methanol, en verkrijgt aldus methyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]-propionaat met smpt. 62°C.

25 Op een dergelijke wijze, maar gebruik makend van 4-chloorfenacylbromide in plaats van 4-broomfenacylbromide, verkrijgt men methyl α -[4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-yl]-propionaat met smpt. 40-42°C.

Het bij deze bereidingen gebruikte methyl α -thiocarbamylpropionaat verkrijgt men door toevoeging van zwavelwaterstof aan methyl α -cyaanpropionaat onder dergelijke omstandigheden als beschreven voor de bereiding van ethyl α -thiocarbamylpropionaat in voorbeeld 22. De methylester smelt bij 101-102°C.

30 Voorbeeld 46

Men voegt 18,8 dln 4-broomfenacylbromide langzaam toe aan een oplossing van 11,8 dln ethyl α -thiocarbamyl-*iso*-butyraat in 45 dln ethanol, die 5,4 dln pyridine bevat, waarbij het geheel op 50°C is. Men kookt het mengsel aan een

terugvloeiakoeler gedurende 1 uur, en destilleert de ethanol af onder verminderde druk. Men roert het residu met 100 dln ethylacetaat, en verwijdt het neergeslagen pyridinehydrobromide door filtratie. Men verdampt het filtraat onder verminderde druk, en destilleert de residuele olie gefractioneerd in vacuo af, waarbij men de fractie met kookpunt 154-165°C/0,1 mm kwik verzamelt. Men koelt het destillaat om kristallisatie teweeg te brengen, en kristalliseert de vaste stof uit waterige ethanol ter verkrijging van ethyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]isobutyraat met smpt. 53-54°C.

Op een dergelijke wijze, maar onder toepassing van ethyl α -thiocarbamylpropionaat in plaats van ethyl α -thiocarbamylisobutyraat, verkrijgt men ethyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionaat met kookpunt 150-154°C bij 0,1 mm kwikdruk.

Voorbeeld 47

Men voegt 7 dln 4-chloorfenacylbromide geleidelijk toe aan een mengsel van 525 dln ethyl α -thiocarbamylisobutyraat, 2,4 dln pyridine en 20 dln ethanol bij 50°C. Men kookt het mengsel aan een terugvloeiakoeler gedurende 1 uur, en destilleert de ethanol daarna af onder verminderde druk. Men verwrijft het residu met 30 dln ethylacetaat, en verwijdt het neergeslagen pyridinehydrobromide door filtratie. Men verdampt het ethylacetaat onder verminderde druk, en kookt het residu gedurende 1 uur met 40 dln van een 2N oplossing van kaliumhydroxyde in ethanol. Men destilleert de ethanol af en voegt 40 dln water toe. Men wast de oplossing tweemaal met ether, voegt ontkleuringskool toe, en filtreert het mengsel. Men brengt het filtraat op pH 3 door toevoeging van verdund zoutzuur bij 10°C. Men verzamelt het verkregen neerslag door filtratie, wast met water, droogt op het filter, en lost daarna op in verdund waterig kaliumhydroxyde. Men ontkleurt de oplossing met kool en filtreert en brengt daarna op pH 3 door toevoeging van verdund waterig zoutzuur bij 10°C. Men verzamelt het neergeslagen α -[4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-yl]isoboterzuur door filtratie, wast met water, en droogt in vacuo boven fosforpentoxyde bij omgevingstemperatuur. Het zuur ontleedt bij 89,5-90,5°C.

Voorbeeld 48

Men herhaalt de werkwijze beschreven in voorbeeld 1, maar nu vervangt men het 4-broomfenacylbromide door 3-chloorfenacylbromide. Op een dergelijke wijze

verkrijgt men ethyl 4-(3-chloorfenyl)thiazool 2-ylacetaat met smpt. 78-78,5°C.

Voorbeeld 49

Men herhaalt de werkwijze beschreven in voorbeeld 21, maar nu vervangt men het 4-fluorfenacylbromide door 3-chloorfenacylbromide. Op een dergelijke wijze verkrijgt men 4-(3-chloorfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur met smpt. 102-103°C (onder ontl.).

Voorbeeld 50

Men herhaalt de werkwijze beschreven in voorbeeld 22, maar nu vervangt men het ethyl α -thiocarbamylpropionaat door ethyl α -thiocarbamylbutyraat (smpt. 72°C, geherkristalliseerd uit tetrachloorkoolstof). Op een dergelijke wijze verkrijgt men α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]boterzuur met smpt. 65-67°C (onder ontl.).

Voorbeeld 51

Men kookt 2 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylaceetamide aan een terugvloei-koeler met 20 dln 6N zoutzuur gedurende 2 uur. Men koelt het mengsel, maakt basisch met geconcentreerd ammoniumhydroxyde en filtreert. Men zuurt het filtraat aan met azijnzuur en filtreert het mengsel. Men wast het vaste residu met water, droogt en herkristalliseert uit ethylacetaat. Men verkrijgt aldus 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur met smpt. 156°C.

Voorbeeld 52

Men herhaalt de werkwijze beschreven in voorbeeld 26, maar nu vervangt men het 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur door α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionzuur. Op een dergelijke wijze verkrijgt men β -diethylaminoethyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionaat als een vloeistof, die een vast dihydrobromidemonohydraat vormt, dat ontleedt bij 127-130°C.

Voorbeeld 53

Men voegt 8 dln fenacylbromide toe aan een oplossing van 5,9 dln ethyl-thiocarbamylacetaat in 15 dln ethanol bij 50°C. Men kookt het mengsel aan een terugvloei-koeler gedurende 45 min en koelt daarna en verdunt met 50 dln ether. Men verzamelt het neerslag door filtratie, suspendeert in 60 dln waterig 2N kaliumhydroxyde en extraheert met ether. Men droogt het etherische extract boven watervrij natriumsulfaat, en voegt dan ethanolisch chloorwaterstofzuur toe, totdat het neerslaan voltooid is. Men filtreert het mengsel en verkrijgt

als vast residu ethyl 4-fenylthiazool 2-ylacetaathydrochloride met smpt. 98-101°C (onder ontl.).

Voorbeeld 54

Men voegt 12,3 dln thiobenzamide toe aan een mengsel van 28,2 dln ethyl
 5 γ-broomacetoacetaat en 45 dln ethylacetaat, en kookt het verkregen mengsel aan
 een terugvloeikoeler gedurende 30 min. Men verdampt de ethylacetaat onder ver-
 minderde druk, en roert de residuele olie met ether en voldoende verdund waterig
 natriumbicarbonaat om een alkalisch medium te geven. Men scheidt de etherische
 laag af, en extraheert de waterlaag driemaal met 40 dln ether. De gecombineerde
 10 etherische oplossing en extracten droogt men boven watervrij magnesiumsulfaat.
 Men filtreert het mengsel en dampt het filtraat droog. De residuele rode olie
 lost men op in n-butanol en voegt een oplossing van chloorwaterstof in ether
 toe. Men filtreert het mengsel en lost het vaste residu op in warm n-butanol.
 Men voegt ether toe aan de oplossing, totdat het neerslaan voltooid is. Men
 15 filtreert het mengsel en verkrijgt als vast residu ethyl 2-fenylthiazool 4-
 ylacetaathydrochloride met smpt. 143-145°C.

Voorbeeld 55

Men granuleert een mengsel van 100 dln 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylazijn-
 zuur en 300 dln maiszetmeel met een voldoende hoeveelheid 10% 's w/v zetmeel-
 20 pasta. Men zeef de korrels door een 20 mesh zeef en droogt bij een temperatuur
 van niet meer dan 50°C. Men mengt de gedroogde korrels met 4 dln magnesium-
 steeraat en perst tot tabletten, die 50-250 mg actieve ingredient bevatten.
 Men verkrijgt aldus tabletten, die geschikt zijn voor oraal gebruik voor thera-
 peutische doeleinden.

25 In plaats van de 100 dln 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur, kan men
 100 dln 2-fenylthiazool 4-ylazijnzuur gebruiken, en op een dergelijke wijze
 verkrijgt men tabletten, die geschikt zijn voor orale toediening voor thera-
 peutische doeleinden.

Voorbeeld 56

30 Men herhaalt de werkwijze beschreven in voorbeeld 55, maar nu vervangt
 men het 4-(4-broomfenyl)thiazool 2-ylazijnzuur door 4-fenylthiazool 2-ylazijn-
 zuur of methyl 4-fenylthiazool 2-ylacetaathydrochloride. Men verkrijgt aldus
 tabletten, die geschikt zijn voor oraal gebruik voor therapeutische doeleinden.

Voorbeeld 57

Men mengt 50 dln fijn gemaakt 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur met 130 dln lactose en 35 dln van een 10%^s w/v waterige gelatine-oplossing, en granuleert het mengsel. Men mengt 24,5 dln maiszetmeel met de korrels, en voegt dan 2 dln magnesiumstearaat toe. Men perst het mengsel tot tabletten, die 50 mg actieve ingredient bevatten. Men verkrijgt aldus tabletten, die geschikt zijn voor orale toediening voor therapeutische doeleinden.

Voorbeeld 58

Men voegt 5 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur toe aan een geroerd mengsel van 9 dln vloeibare paraffine en 86 dln witte zachte paraffine, die verwarmd is tot 65°C. Men zet het roeren voort, totdat het mengsel gekoeld is, en verkrijgt aldus een zalf, die geschikt is voor plaatselijke toepassing voor therapeutische doeleinden.

Voorbeeld 59

Aan een geroerd mengsel van 20 dln stearinezuur, 15 dln pinda-olie, 5 dln vloeibare paraffine en 0,5 dl cetostearylalcohol, verwarmd tot 65°C, voegt men een oplossing toe bij 60°C, bereid uit 5 dln 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur, 0,75 dl triethanolamine en 53,75 dln water, en zet het roeren na mengen voort, terwijl men de temperatuur laat dalen tot 40°C. Men homogeniseert het mengsel dan door het door een colloïdmolen te voeren en verkrijgt aldus een verdwijnocrème, geschikt voor plaatselijke toepassing voor therapeutische doeleinden.

C o n c l u s i e s

1. Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten, met het kenmerk, dat men preparaten bereidt, die een of meer thiazoolderivaten bevatten van de formule I, waarin Y of Z zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X waterstof of een alkylrest en Y een fenyl of alkylrest voorstelt, die elk eventueel gesubstitueerd kunnen zijn in de arylring met een of twee halogeenatomen, of gesubstitueerd kunnen zijn met een nitro- of trifluormethylrest op de paraplaats van de arylring, en Z een groep voorstelt van de formule $-CR_1R_2R_3$, waarin R_1 en R_2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of alkylresten voorstellen en R_3 een rest voorstelt van de formule $-CN$, $-COOR_4$ of $-CONHR_5$, waarin R_4 waterstof of een alkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl,

aralkyl of arylrest, en R_5 waterstof of een hydroxy, amino, dialkylaminoalkyl, alkoxy-carbonylalkyl of carboxyalkylrest voorstelt, of een zout ervan, en een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als actieve ingredient een thiazoolderivaat opneemt, waarin X een alkylrest voorstelt met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld een methylrest.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men een thiol-derivaat opneemt waarin Y een fenylalkylrest voorstelt met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest.

4. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat gebruikt, waarin Y een of twee halogeensubstituenten draagt, gekozen uit fluor, chloor en broom.

5. Werkwijze volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat toepast, waarin R_1 of R_2 een alkylrest voorstelt met niet meer dan 4 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl of isopropylrest.

6. Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat toepast, waarin R_4 een alkyl- of hydroxyalkylrest voorstelt met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl, n-butyl- of 2-hydroxyethylrest, of een dialkylaminoalkylrest met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethylaminoethylrest, of een fenylalkylrest met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest, of de fenylrest.

7. Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat gebruikt, waarin R_5 een dialkylaminoalkylrest voorstelt met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethylaminoethylrest, of een alkoxy-carbonylalkylrest met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methoxycarbonylmethylrest, of een carboxyalkylrest met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld de carboxymethylrest.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een thiazool-derivaat gebruikt, waarin Z een nitril, ester of amidegroep is, en de actieve ingredient in de vorm is van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-zout, bijvoorbeeld een hydrochloride, hydrobromide, sulfaat of fosfaat.

9. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een thiazool-

derivaat gebruikt, waarin Z de carboxylrest bevat, en de actieve ingredient in de vorm is van een zout met een alkalimetaal of aardalkalimetaal, bijvoorbeeld een natrium- of calciumzout, of een zout met een farmaceutisch aanvaardbare organische base.

5 10. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als actieve ingredient 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur gebruikt.

11. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als actieve ingredient α -[2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl]propionzuur gebruikt.

10 12. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als actieve ingredient 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur, of natrium- of calcium α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionaat, of methyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionaat, of methyl α -[4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-yl]propionaat gebruikt.

15 13. Werkwijze volgens een der conclusies 1-12, met het kenmerk, dat men de preparaten in een vorm brengt geschikt voor orale toediening, bijvoorbeeld tabletten, pillen, capsules, oplossingen of suspensies, of in een vorm geschikt voor parenterale toediening, bijvoorbeeld steriele injecteerbare oplossingen of suspensies, of in een vorm geschikt voor plaatselijke toediening, bijvoorbeeld crèmes, lotions of zalven.

20 14. Werkwijze volgens een der conclusies 1-13, met het kenmerk, dat men in de preparaten een of meer bekende middelen met antiontstekings- en/of analgetische activiteit opneemt, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, fenylbutazon, chloroquine, codeïne of paracetamol.

25 15. Tabletten verkregen volgens de werkwijze van conclusie 13, die de actieve ingredient bevatten gemengd met niet-giftige farmaceutische excipienta, gekozen uit inerte verdunningsmiddelen, granulerings- en desintegreringsmiddelen, bindmiddelen en smeermiddelen.

30 16. Waterige suspensies, bereid volgens de werkwijze van conclusie 13, met het kenmerk, dat deze de actieve ingredient bevatten gemengd met een of meer niet-giftige farmaceutische excipientia, gekozen uit suspenderingsmiddelen, dispergeeringsmiddelen, bevochtigingsmiddelen, conserveringsmiddelen, kleuringmiddelen, aromastoffen en zoetstoffen.

17. Niet-waterige suspensies, bereid volgens de werkwijze van conclusie 13,

waarin de actieve ingredient gesuspendeerd is in een plantaardige of minerale olie.

18. Olie-in-wateremulsies, bereid volgens de werkwijze van conclusie 13, waarin de oliefase een plantaardige of minerale olie is, of een mengsel ervan.

5 19. Zalven, bereid volgens de werkwijze van conclusie 13, met het kenmerk, dat de actieve ingredient gesuspendeerd is in een mengsel van vloeibare paraffine en zachte paraffine.

20. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt van de formule I, waarin Y of Z zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X waterstof of een alkylrest, en Y een fenyl- of aralkylrest voorstelt, die een of twee halogeensubstituenten draagt in de arylring, of Y een fenyl- of aralkylrest voorstelt, die een nitro- of trifluor-methylsubstituent draagt op de paraplaats van de arylring, en Z een groep voorstelt van de formule $-CR_1R_2R_3$, waarin R_1 en R_2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of alkylresten voorstellen, en R_3 een rest voorstelt van de formule $-CN$, $-COOR_4$ of $-CONHR_5$, waarin R_4 waterstof of een alkyl, hydroxy-alkyl, dialkylaminoalkyl, aralkyl of arylrest voorstelt, en R_5 waterstof of een hydroxy, amino, dialkylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkyl of carboxyalkylrest voorstelt, en de zouten ervan.

20 21. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt, waarin X een alkylrest voorstelt met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methylrest.

22. Werkwijze volgens conclusie 20 of 21, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt, waarin Y een fenylalkylrest is met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest, die gesubstitueerd is zoals aangegeven in conclusie 20.

23. Werkwijze volgens een der conclusies 20-22, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt, waarin de halogeensubstituent of substituenten is (zijn) gekozen uit fluor, chloor en broom.

30 24. Werkwijze volgens een der conclusies 20-23, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt, waarin R_1 of R_2 een alkylrest voorstellen met niet meer dan 4 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl- ethyl of isopropylrest.

25. Werkwijze volgens een der conclusies 20-24, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt, waarin R_4 een alkyl of hydroxyalkylrest is met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl, n-butyl- of 2-hydroxyethylrest, of een dialkylaminoalkylrest met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethylaminoethylrest, of een fenylalkylrest met niet meer dan 9 koolstofatomen, bijvoorbeeld de benzylrest, of de fenylrest.

26. Werkwijze volgens een der conclusies 20-24, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt, waarin R_5 een dialkylaminoalkylrest is met niet meer dan 8 koolstofatomen, bijvoorbeeld de 2-diethylaminoethylrest, of een alkoxy-carbonylalkylrest met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methoxycarbonylmethylrest, of een carboxyalkylrest met niet meer dan 3 koolstofatomen, bijvoorbeeld de carboxymethylrest.

27. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men zouten bereidt, waarin Z een nitril, ester of amidegroep is, hetgeen farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten zijn, bijvoorbeeld een hydrochloride, hydrobromide, sulfaat of fosfaat.

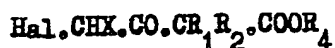
28. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men zouten bereidt, waarin Z de carboxyrest bevat, en wat zouten zijn met alkalimetalen of aardalkalimetalen, bijvoorbeeld natrium- of calciumzouten, of zouten met farmaceutisch aanvaardbare organische basen.

29. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men 2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur bereidt.

30. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men α -[2-(4-chloorfenyl)thiazool 4-yl]propionzuur bereidt.

31. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men 2-(4-trifluormethylfenyl)thiazool 4-ylazijnzuur, natrium en calcium α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionaat, methyl α -[4-(4-broomfenyl)thiazool 2-yl]propionaat, en methyl α -[4-(4-chloorfenyl)thiazool 2-yl]propionaat bereidt.

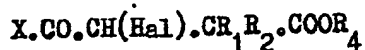
32. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule II, waarin X, Y, R_1 , R_2 en R_4 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, maar waarbij R_4 geen waterstof kan betekenen, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule $Y.CS.NH_2$, waarin Y de in conclusie 20 gegeven betekenis heeft, laat reageren met een verbinding van de formule



waarin X, R₁, R₂ en R₄ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, maar waarbij R₄ geen waterstof kan zijn, en Hal een halogeenatoom voorstelt.

33. Werkwijze volgens conclusie 32, met het kenmerk, dat men derivaten bereidt, waarin Hal een chloor, broom of jodiumatoom voorstelt.

34. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule III, waarin X, Y, R₁, R₂ en R₄ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, maar waarbij R₄ geen waterstof kan zijn, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule Y.CS.NH₂, waarin Y de in conclusie 20 aangegeven betekenis heeft, laat reageren met een verbinding van de formule



waarin X, R₁, R₂ en R₄ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, maar waarbij R₄ geen waterstof kan zijn, en Hal de in conclusie 32 aangegeven betekenis heeft,

35. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule IV, waarin X, Y en Z de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule Z.CS.NH₂, waarin Z de in conclusie 20 aangegeven betekenis heeft, laat reageren met een verbinding van de formule Hal.CHX.CO.Y, waarin X en Y de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en Hal de in conclusie 32 aangegeven betekenis heeft.

36. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule V, waarin X, Y, R₁ en R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en R₃ de cyaan- of carbamylrest of een alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl of aryloxy-carbonylrest voorstelt, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule R₁R₂R₃C.CN, waarin R₁ en R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en R₃ de boven aangegeven betekenis heeft, laat reageren met een verbinding van de formule HS.CHX.CO.Y, waarin X en Y de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben.

37. Werkwijze volgens conclusie 36, met het kenmerk, dat men de werkwijze uitvoert in aanwezigheid van een base, bijvoorbeeld diethylamine.

38. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule VI, waarin Y of de -CR₁R₂.COOH groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en de zouten

ervan, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat van de formule VII, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2.\text{COOR}_6$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en R_6 een alkyl-, aralkyl- of arylrest voorstelt, hydrolyseert.

39. Werkwijze volgens conclusie 38, met het kenmerk, dat men derivaten bereidt, waarin R_6 een alkylrest is met niet meer dan 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl, ethyl of n-butylrest, of een fenylalkylrest met niet meer dan 9 koolstofatomen, of de fenylrest.

40. Werkwijze volgens conclusie 38 of 39, met het kenmerk, dat men als hydrolysemiddel een base, bijvoorbeeld alkalihydroxyde, gebruikt.

41. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule VIII, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2.\text{CONH}_2$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt en X, Y, R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en de zouten ervan; met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat van de formule IX, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2.\text{CN}$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, hydrolyseert.

42. Werkwijze volgens conclusie 41, met het kenmerk, dat men als hydrolysemiddel een zuur, bijvoorbeeld een anorganisch zuur, gebruikt.

43. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule VI, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2.\text{COOH}$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan; met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat van de formule X, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2.\text{R}_7$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en R_7 de cyaan- of carbamylrest voorstelt, hydrolyseert.

44. Werkwijze volgens conclusie 43, met het kenmerk, dat men als hydrolysemiddel een base gebruikt, bijvoorbeeld een alkalihydroxyde, of een zuur, bijvoorbeeld een anorganisch zuur.

45. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule IX, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2.\text{CN}$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en de zouten ervan; met het kenmerk, dat men een cyanide van een metaal laat reageren met een verbinding van de formule XI, waarin Y of de $-\text{CR}_1\text{R}_2.\text{Hal}$ groep zich op

de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁, R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en Hal de in conclusie 32 aangegeven betekenis heeft.

46. Werkwijze volgens conclusie 45, met het kenmerk, dat men als metaalcyanide natriumcyanide, kaliumcyanide of cuprocyanide gebruikt.

47. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men thiazoolderivaten bereidt, waarin R₁ waterstof of een alkylrest en R₂ een alkylrest is, door alkylering van de overeenkomstige verbinding, waarin R₁ waterstof en R₂ waterstof of een alkylrest is.

48. Werkwijze volgens conclusie 47, met het kenmerk, dat men een alkaliderivaat van het geschikte thiazoolderivaat laat reageren met een alkylhalogenide.

49. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XII, waarin X of de $-CR_1R_2.CONHR_5$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en R₅ de hydroxy- of aminorest voorstelt of een dialkylaminoalkylrest, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule XIII, waarin Y of de $-CR_1R_2.COOR_6$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en R₆ een alkylrest voorstelt met niet meer dan 4 koolstofatomen of de fenyl of benzylrest.

50. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XIV, waarin Y of de $-CR_1R_2.COOR_8$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en R₈ een alkyl, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, aralkyl of arylrest voorstelt, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat van de formule VI, waarin Y of de $-CR_1R_2.COOH$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X, Y, R₁ en R₂ de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, verestert met een hydroxyverbinding van de formule R₈OH, waarin R₈ de boven aangegeven betekenis heeft.

51. Werkwijze volgens conclusie 50, met het kenmerk, dat men de werkwijze uitvoert in aanwezigheid van een anorganisch zuur of dicyclohexylcarbodiimide.

52. Werkwijze volgens conclusie 50, met het kenmerk, dat men een verbinding bereidt, waarin R₈ een hydroxyalkylrest is en men als reagens van de formule

R_8 OH het overeenkomstige carbonaat neemt.

53. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XII, waarin Y of de $-CR_1R_2.CONHR_5$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X , Y , R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en R_5 een alkoxy-carbonylalkyl- of dialkylaminoalkylrest voorstelt, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule VI, waarin Y of de $-CR_1R_2.COOH$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X , Y , R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, laat reageren met een amine van de formule $R_5.NH_2$, waarin R_5 de boven aangegeven betekenis heeft, in aanwezigheid van dicyclohexylcarbodiimide.

54. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XII, waarin Y, of de $-CR_1R_2.CONHR_5$ groep zich op de 2-plaats van de thiazoolkern bevindt, en X , Y , R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en R_5 een carboxyalkylrest voorstelt, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men de overeenkomstige verbinding, waarin R_5 een alkoxy-carbonylalkylrest voorstelt, hydrolyseert.

55. Werkwijze volgens conclusie 54, met het kenmerk, dat men als hydrolyse-middel een base, bijvoorbeeld een alkalihydroxyde, toepast.

56. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XV, waarin Y , R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben, en R_8 de in conclusie 50 aangegeven betekenis heeft, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule $Y.CHHal.CHO$, waarin Y de in conclusie 20 aangegeven betekenis heeft en Hal de in conclusie 32 aangegeven betekenis heeft, laat reageren met een verbinding van de formule $R_8OOC.CR_1R_2.CSNH_2$, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en R_8 de in conclusie 50 aangegeven betekenis heeft.

57. Werkwijze ter bereiding van thiazoolderivaten van de formule XVI, waarin X , Y , R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en R_8 de in conclusie 50 aangegeven betekenis heeft, en de zouten ervan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule $R_8OOC.CR_1R_2.CSNH_2$, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 20 aangegeven betekenissen hebben en R_8 de in conclusie 50 aangegeven betekenis heeft, laat reageren met een verbinding van de formule $Y.CHHal.COX$, waarin X en Y de in conclusie 20 aangegeven betekenissen

hebben en Hal de in conclusie 32 aangegeven betekenis heeft.

58. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men ethyl 4-fenylthiazool 2-ylacetaat en ethyl 2-fenylthiazool 4-ylacetaat bereidt, en de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten ervan.

5 59. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat bereidt, nagenoeg zoals beschreven in een der voorbeelden 1-9.

60. Werkwijze ter bereiding van een thiazoolderivaat volgens een der conclusies 32, 34, 35, 36, 38 en 41, met het kenmerk, dat men een derivaat bereidt, nagenoeg als beschreven in een der voorbeelden 1-9.

10 61. Tablet volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men dit bereidt nagenoeg als beschreven in voorbeeld 55.

62. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men een thiazool-derivaat bereidt, nagenoeg als beschreven in een der voorbeelden 10-26.

15 63. Werkwijze ter bereiding van een thiazoolderivaat volgens een der conclusies 32, 34, 35, 38, 41, 43, 45, 47, 49 of 50, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat bereidt, nagenoeg zoals beschreven in een der voorbeelden 10-26.

64. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men een thiazool-derivaat bereidt, nagenoeg als beschreven in voorbeeld 27.

20 65. Werkwijze volgens conclusie 35, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat bereidt, nagenoeg als beschreven in voorbeeld 27.

66. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat bereidt, nagenoeg als beschreven in een der voorbeelden 28-52.

25 67. Werkwijze ter bereiding van een thiazoolderivaat volgens een der conclusies 32, 34, 35, 38, 43, 45, 47, 50, 53 en 54, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat bereidt nagenoeg als beschreven in een der voorbeelden 28-41 en 44-52.

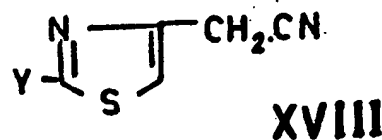
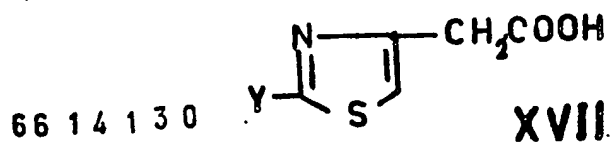
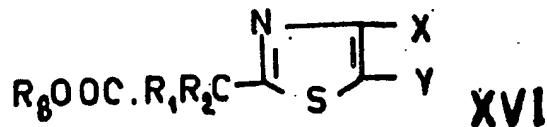
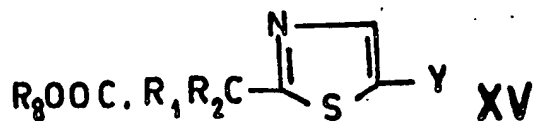
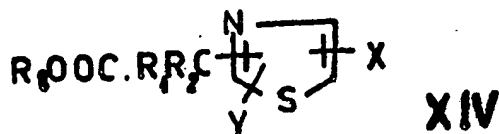
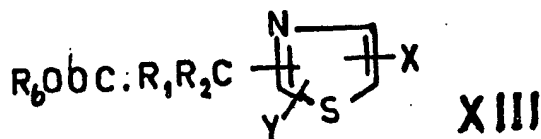
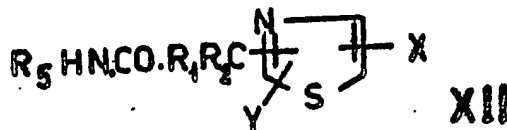
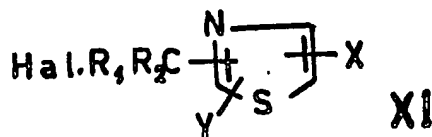
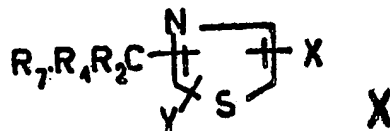
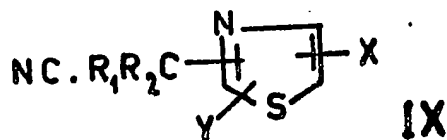
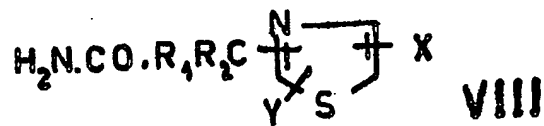
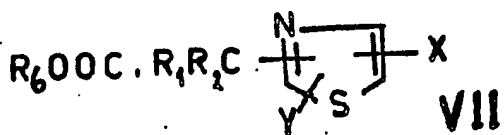
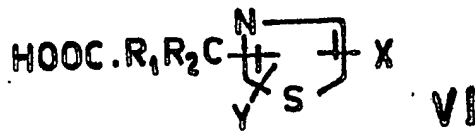
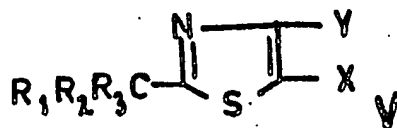
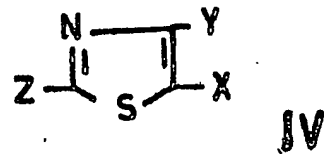
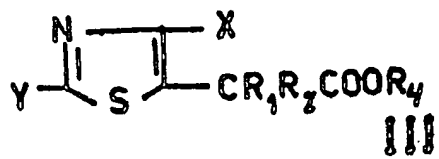
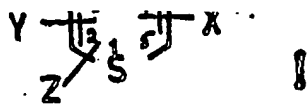
68. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men farmaceutisch preparaten bereidt, nagenoeg als beschreven in een der voorbeelden 56-59.

30 69. Werkwijze volgens conclusie 58, met het kenmerk, dat men een thiazoolderivaat bereidt, nagenoeg als beschreven in voorbeeld 53 of 54.

70. Werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of de voorbeelden.

71. Farmaceutische produkten, verkregen volgens de werkwijze van een der

voorgaande conclusies.



66 14 130

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.